UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 20

DEUX INDICATIONS DIFFICILES DE LA DELTA-CORTISONE

(Cirrhose et Ulcère * Cirrhose et Diabète)

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mars 1964

PAR

Michel WEINBERG

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury	MM. DARNAUD.....	*Président*
	VIRENQUE	
	DAMBRIN.....	*Assesseurs*
	BASTIDE.....	
	DENARD.....	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières

1964

Michel WEINBERG

« Deux indications difficiles de la Delta-Cortisone: Cirrhose et Ulcère - Cirrhose et Diabète »

Thèse de Médecine - Toulouse n° 20 1964, in-8° (100 pages)

Toulouse - Imprimerie VAUTHIER

Michel WEINBERG

« Deux indications difficiles de la Delta-Cortisone: Cirrhose et Ulcère - Cirrhose et Diabète »

Thèse de Médecine - Toulouse n° 20 1964, in-8° (100 pages)

Toulouse - Imprimerie VAUTHIER

Michel WEINBERG

« Deux indications difficiles de la Delta-Cortisone: Cirrhose et Ulcère - Cirrhose et Diabète »

Thèse de Médecine - Toulouse n° 20 1964, in-8° (100 pages)

Toulouse - Imprimerie VAUTHIER

Michel WEINBERG

« Deux indications difficiles de la Delta-Cortisone: Cirrhose et Ulcère - Cirrhose et Diabète »

Thèse de Médecine - Toulouse n° 20 1964, in-8° (100 pages)

Toulouse - Imprimerie VAUTHIER

DEUX INDICATIONS DIFFICILES DE LA DELTA-CORTISONE

(Cirrhose et Ulcère * Cirrhose et Diabète)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0031

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 20

DEUX INDICATIONS DIFFICILES DE LA DELTA-CORTISONE

(Cirrhose et Ulcère * Cirrhose et Diabète)

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mars 1964

PAR

Michel WEINBERG

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury	MM. DARNAUD.....	*Président*
	VIRENQUE	*Assesseurs*
	DAMBRIN.....	
	BASTIDE.....	
	DENARD.....	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières
—
1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR . . . . . M. BLANC
2e ASSESSEUR . . . . . M. SOREL

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE, BUGNARD

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale. . . . . MM. MERIEL
Clinique Médicale. . . . . GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie. . . . . VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . SOREL
Clinique médicale de 1re enfance . . . . . BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique . . . . . GERAUD
Clinique obstétricale. . . . . GUILHEM (P.)
Clinique odonto-stomatologique. . . . . CADENAT (H.)
Clinique ophtalmologique. . CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET
Clinique rhumatologique . . RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres. . . . . RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale . . . . . PONTONNIER
Anatomie. . . . . N...
Anatomie appliquée. . . . . POULHES
Anatomie pathologique. . . . FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale. . . . . ANDRIEU
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIE
Electro-Radiologie. . . . . MARQUES
Embryologie générale . . . . . BROUSSY (J.)
Histologie. . . . . BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD
Médecine Légale et du Travail. . . . . PLANQUES
Médecine Sociale. . . . . N...
Parasitologie. . . . . BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . . . DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . . SENDRAIL
Physico-Chimie. . . . . AUVERGNAT
Physiologie. . . . . LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . BAISSET
Physique biologique et médicale. . . . . N...
Propédeutique médicale. . . . LAPORTE (J.)
Thérapeutique. . . . . DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée. . . . . M. COULOUMA
Bactériologie. . . . . Mme ENJALBERT
Biochimie médicale . . . . . MM. DOUSTE-BLAZY
Médecine générale . . . . . MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie. . . . CLAUX
Pathologie médicale . . . . . BOULARD
Pathologie chirurgicale . . . . LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et embryologie . . MM. PLANEL
Ophtalmologie . . . . . DEODATTI
Parasitologie. . . . . RUFFIE (J.)
Physiologie. . . . . MONTASTRUC
Physique médicale . . . . . BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie . . . . . MM. BASTIDE
Anatomie Pathologique. . . . BOUISSOU
Anesthésiologie . . . . . LARENG
Carcinologie . . . . . ESTRADE
Chirurgie générale . . . . . GEDEON
Electro-radiologie . . . . . PONS
Hématologie . . . . . DUCOS
Histologie et embryologie . . GUILHEM (A.)
Pathologie expérimentale . . GLEIZES
Physiologie . . . . . BESSOU
Physique médicale . . . . . COMMANAY
Pneumo-phtisiologie . . . . . MIGUERES

AGREGES

Médecine générale . . . . . MM. RIBAUT
CALAZEL
RASCOL
LE TALLEC
RIBET
Chirurgie générale . . . . . ENJALBERT
FICAT
PASQUIE
SOUQUET
MM. SARRAZIN
GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie . . . . . DUPRE
Hydrologie . . . . . DENARD
Médecine légale . . . . . GREZES-RUEFF
Neuro-chirurgie . . . . . ESPAGNO (J.)
Neurologie et psychiatrie . . GAYRAL
Obstétrique . . . . . ESPAGNO (G.)
Ophtalmologie . . . . . BEC
Pneumo-phtisiologie . . . . . DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie. . . . . MM. THOMAS
Pathologie chirurgicale . . . . DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie . Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . . BLANC
Matière Médicale. . . . . VINCENT
Pharmacie chimique et pharmaco-dynamie . . . . . CAUJOLLE
Pharmacie galénique. . . . . STANISLAS
Zoologie . . . . . ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique . . . . . MM. ROQUES
Pharmacie. . . . . COUTURIER
Sciences Naturelles. . . . . Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie . . . . . MM. BREUILLAUD
Sciences Physiques. . . . . PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie . . . . . M. BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE
Secrétaire . . . . . M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

Leurs sacrifices si longtemps consentis et leurs sages conseils m'ont permis d'arriver à ce modeste travail, que je suis heureux de leur dédier en témoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

Expression de mon filial respect.

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SŒURS

Leur amitié fidèle m'est toujours précieuse.

A MES TANTES ET ONCLE

A LA MEMOIRE DE MA FAMILLE

TROP PRÉCOCEMENT DISPARUE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. VOISIN

Assistant des Hôpitaux
Membre de la Société Française de Gastro-Entérologie

Son enseignement et ses conseils nous sont toujours très utiles.

Nous lui en exprimons notre plus vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. DREYFUS

Chef de Clinique à la Faculté

En témoignage de notre très vive sympathie.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

ASSOUN, CROUZAT, NABET, SOURNIES, ALTER, SZAPIRO, Ch. VIRENQUE, Ph. VIRENQUE A MESSIEURS GINESTE ET JOURDAN

Témoignage de notre très sincère amitié.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DE L'EXTERNAT

Hommages respectueux.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. DARNAUD

Professeur d'Hydrologie et de Climatologie Thérapeutique
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez permis de faire partie de vos élèves et vous nous avez toujours témoigné une grande bienveillance.

Nous vous assurons de notre respectueuse gratitude et de notre fidèle attachement.

A notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIRENQUE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et d'Orthopédie
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez toujours témoigné votre généreuse confiance. Vous nous avez guidé le long de nos études par vos conseils et encouragements.

Nous ne savons comment vous témoigner notre admiration, notre gratitude et notre très profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DAMBRIN

Professeur de Pathologie Chirurgicale
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez accueilli dans votre service avec une très grande bienveillance.

Votre enseignement et vos conseils nous furent précieux.

Nous tenons à vous remercier et à vous assurer de notre chaleureuse reconnaissance pour l'aide que vous nous avez toujours prodiguée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. BASTIDE

Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux.

Il nous est agréable de pouvoir vous exprimer notre sincère gratitude et notre respectueuse sympathie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. DENARD

Professeur Agrégé d'Hydrologie

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de juger notre thèse.

Avec nos remerciements, nous vous assurons de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. LEMOZY

Chef de Clinique à la Faculté

Vous avez accepté de diriger notre travail avec une grande cordialité et beaucoup de bienveillance.

Permettez-nous de vous exprimer notre profonde reconnaissance et de vous assurer de notre entier dévouement.

INTRODUCTION

La cirrhose alcoolique du foie est une affection fréquente qui pose un grave problème thérapeutique.

L'apparition des corticoïdes, delta-cortisone en particulier, a représenté un tournant important. Il convient de signaler, en effet, la double action de ces drogues, fondamentale pour le traitement :

— action anti-œdémateuse,

— action anti-inflammatoire surtout.

Malgré ces propriétés d'une valeur considérable, il s'agit d'une arme non exempte de dangers en raison des répercussions graves de la thérapeutique sur les divers métabolismes et appareils de l'organisme, mais surtout au cours d'associations pathologiques particulières.

Il est normal de se poser le problème de la cortico-thérapie quand, à la cirrhose, se trouvent associés, soit un ulcère gastro-duodénal, soit un diabète sucré.

La fréquence de ces problèmes nous a amené à nous pencher sur les indications des corticoïdes, mais surtout de la delta-cortisone, dans les cirrhoses avec ulcère gastro-duodénal ou diabète, dans le département de Gastro-Entérologie du Professeur Ch. DARNAUD, *Clinique Médicale Nord du Professeur* MÉRIEL.

Le but de cette thèse est de préciser la conduite thérapeutique en cas d'association cirrhose-ulcère et cirrhose-diabète.

En signalant les dangers auxquels peut exposer le traitement, nous voulons seulement insister sur la possibilité des prescriptions abusives et non pas faire le procès de la corticothérapie dont les effets sont par ailleurs remarquables.

Nous insisterons sur les contre-indications, absolues ou relatives, du traitement et sur les moyens d'éviter tout accident thérapeutique aux conséquences souvent dramatiques.

PLAN

CHAPITRE PREMIER. — PLACE DE LA CORTICOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CIRRHOSES.

I. — *Propriétés générales des corticoïdes.*

II. — *Intérêt de la corticothérapie dans les cirrhoses alcooliques.*

III. — *Les dangers du traitement.*

CHAPITRE II. — LE PROBLEME DE LA CORTICOTHERAPIE DANS LES CIRRHOSES AVEC ULCERE GASTRO-DUODENAL.

I. — *L'association cirrhose et ulcère gastro-duodénal.*

II. — *Le danger digestif de la corticothérapie.*

III. — *L'attitude pratique.*

CHAPITRE III. — LE PROBLEME DE LA CORTICOTHERAPIE DES CIRRHOSES AVEC DIABETE.

I. — *L'association cirrhose et diabète.*

II. — *La corticothérapie et le métabolisme glucidique.*

III. — *L'attitude pratique.*

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

CHAPITRE PREMIER

PLACE DE LA CORTICOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CIRRHOSES

I. — BREF RAPPEL CONCERNANT LES PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES CORTICOÏDES

1) *Activité anti-inflammatoire.*

C'est une des propriétés majeures de la corticothérapie. Elle a été initialement mise en évidence par l'étude de l'évolution sous corticothérapie du granulome inflammatoire obtenu expérimentalement chez l'animal, par introduction dans le tissu conjonctif, d'une substance étrangère. Il semble que la drogue agisse en provoquant une diminution de la perméabilité capillaire et en favorisant une action cellulaire sur le développement des fibroblastes et des macrophages. D'autre part, les corticoïdes s'opposeraient à la formation des anticorps.

Le pouvoir anti-inflammatoire de la prednisone est, à dose égale, 5 fois supérieur à celui de la cortisone.

2) *Actions métaboliques.*

a) *Métabolisme de l'eau et des électrolytes :*

La cortisone et l'hydrocortisone favorisent d'une façon considérable, la rétention sodique et la déperdition potassique, particulièrement au début d'un traitement.

Avec la delta-cortisone, en principe, cet accident n'est pas à redouter et même, le plus souvent, si le métabolisme hydroélectrolytique est perturbé, la drogue provoque une débâcle hydrique plus ou moins importante et secondairement une élimination de sodium par les urines.

Cependant, ce danger est toujours à craindre lors de l'emploi du produit, soit chez des malades aux fonctions rénales plus ou moins altérées, soit au cours d'un traitement à forte dose (plus de 40 mg par jour).

Quant à la dépletion potassique, elle est bien moins à craindre avec la prednisone qu'avec les stéroïdes naturels. Cependant, une grande prudence s'impose ; il faudra toujours se méfier des conséquences fâcheuses de l'hypokaliémie, sur le muscle strié, et surtout sur le myocarde.

Une stricte surveillance de l'ionogramme, avant puis en cours de traitement, s'impose toujours.

b) *Métabolismes glucidique et lipidique :*

Tous les glucocorticoïdes entraînent, au premier chef, l'apparition d'une glycosurie parfois élevée, mais aussi, très souvent, une élévation non négligeable de la glycémie. Ce diabète, quelques fois franc, disparaît en général rapidement à l'arrêt du traitement.

Cette action fait intervenir un double mécanisme :
- stimulation de la néoglycogénèse à partir des protides,
- blocage de l'utilisation énergétique des hydrates de carbone.

Ce pouvoir diabétogène est théoriquement diminué aux doses thérapeutiques, par l'emploi des dérivés fluorés de synthèse (triamcinolone) mais persiste cependant.

Parallèlement, les glucocorticoïdes stimulent la transformation des hydrates de carbone en graisses dont ils favorisent le stockage, et entraînent surtout une répartition spéciale, particulièrement évocatrice, du tissu adipeux (visage, cou, thorax, abdomen).

c) *Métabolisme protidique :*

Le catabolisme protidique est particulièrement marqué lors de traitements prolongés et à fortes doses.

On note alors un bilan azoté négatif avec augmentation de l'excrétion uréique et modification de l'équilibre protéinique du sang.

Ces drogues peuvent ainsi entraîner des perturbations tissulaires multiples, importantes et graves (osseuses, musculaires, cutanées, muqueuses, etc.).

d) *Autres métabolismes :*

Les glucocorticoïdes sont urico-éliminateurs. Ils entraînent notamment une élimination d'acide urique chez le goutteux.

De plus, ils interviennent dans l'équilibre de la balance calcique, entraînant un bilan calcique négatif et parfois une hypercalciurie considérable.

3) *Autres actions.*

Nous ne signalerons que la freination de l'axe hypophyso-surrénalien. L'administration prolongée de glucocorticoïde entraîne une freination de la sécrétion des stimulines hypophysaires, A.C.T.H. en particulier, ce qui provoque une mise au repos, totale ou partielle, du cortex surrénal. Ceci se traduit, sur le plan biologique, par la chute du taux sanguin des corticoïdes circulants et parallèlement, de celui des métabolites urinaires correspondants. A un stade plus avancé, on peut même noter une diminution de la surrénale.

Cette inhibition, qui respecte en général la zone glomérulée et la sécrétion d'aldostérone, peut subsister assez longtemps, même après l'arrêt du traitement et entraîner un syndrome d'insuffisance surrénale plus ou moins sévère. On admet que le pouvoir de freination hypophysaire est en général parallèle à l'activité anti-inflammatoire.

II. — Intérêt de la corticothérapie dans les cirrhoses alcooliques

L'application de la corticothérapie au traitement des cirrhoses alcooliques remonte au tout début de la connaissance de l'hormone. Dès 1950, Webster puis Thorn en préconisaient l'usage en raison de leur action anti-inflammatoire. Cependant, malgré quelques observations heureuses et optimistes, bien que l'on ait pu voir apparaître une diurèse hydrique importante, celle-ci ne compensait pas les effets fâcheux de la rétention sodique.

L'apparition de la delta-cortisone a permis d'utiliser un produit à activité anti-inflammatoire conservée mais à activité diurétique renforcée. De plus, ses remarquables effets sur les signes généraux et fonctionnels de la maladie en font une arme de premier choix dans le traitement des cirrhoses.

1) *Action de la delta-cortisone sur l'état général.*

L'action de la delta-cortisone sur l'état général des cirrhotiques est remarquable. Son action se fait par l'intermédiaire d'un mécanisme secondaire.

Souvent, dès les premiers jours du traitement, l'asthénie, la confusion, la torpeur disparaissent, laissant parfois place à une véritable euphorie. De plus, la drogue agit sur l'anorexie souvent très marquée de ces malades ; celle-ci diminue de façon nette et au bout de quelques jours, on note une franche reprise de l'appétit, voire une certaine boulimie. Parallèlement, une soif intense peut apparaître.

On comprend facilement ce résultat thérapeutique en retrouvant les principales propriétés pharmacodynamiques du stéroïde de synthèse. Cette propriété thérapeutique revêt une importance considérable car on connaît la dénutrition de ces malades comme le prouvent le dosage des protéines sériques, la fonte musculaire, l'amaigrissement.

En outre, signalons le retour à la normale de la courbe thermique. La température des cirrhotiques, souvent augmentée à 38°, résiste aux antibiotiques. Au premier jour du traitement cortisonique, on note un retour à la normale, mais cette normalisation ne persiste que tant que dure le traitement.

Enfin, notons une action inconstante, quoique signalée par la plupart des auteurs, sur le subictère, signe d'accompagnement presque constant de la maladie.

On voit donc l'action remarquable de l'hormone sur l'état général de ces malades, souvent déficient. Ces propriétés ont été mises à profit par les auteurs pour tenter de traiter les cirrhoses anascitiques, le gros foie alcoolique, les syndromes d'insuffisance hépatique grave de la cirrhose. Si des résultats ont pu être obtenus, ils restent cependant inconstants et les rechutes sont irréductibles (VACHON [116]).

2) *Action de la delta-cortisone sur le syndrome œdémato-ascitique.*

C'est une action importante, toujours recherchée mais inconstante. La prednisone possède un pouvoir remarquable sur le syndrome œdémato-ascitique. Elle peut provoquer non seulement une fonte des œdèmes, mais aussi un assèchement de l'épanchement péritonéal.

Les modalités de cette action ont donné lieu à de très nombreuses recherches, particulièrement illustrées par les travaux de CATTAN et VESIN (30, 31 et 32), travaux repris par BOULET et coll. (11), VESIN (121 et 123), CACHIN et PERGOLA (18 et 20), FRAISSE (58), LEVRAT et BRETTE (76 et 77), VACHON (118), BRETTE et GRANDMOTTET (13).

Ces auteurs envisagent un double mécanisme d'action, sur la diurèse essentiellement, sur la sudation à titre accessoire.

Cependant, ce mécanisme secondaire, bien que

phénomène désagréable, peut revêtir parfois une importance considérable : VESIN note des pertes de poids de 3 kg en 8 jours par ce seul mécanisme.

A) *Modifications quantitatives de la diurèse :*

La diurèse s'accroît souvent précocement, trois ou quatre jours après l'instauration de la thérapeutique, parfois dès le premier jour, plus rarement au 8e-10e jour. Cependant, certains auteurs (VESIN, LINQUET cité par VESIN), ont pu noter une augmentation beaucoup plus tardive de la diurèse au 30e jour et même au 60e jour. Dans ces cas, rarement observés, il semble difficile d'attribuer le résultat à l'hormonothérapie, compte tenu des autres thérapeutiques associées : sevrage, repos au lit, alimentation équilibrée, médications complémentaires.

Dans les cas favorables, cette diurèse atteint rapidement 2 litres et plus, ceci par paliers successifs. Cependant, on a pu noter des diurèses considérables d'emblée. C'est cette diurèse élevée qui confère le caractère efficace au traitement. Pour VESIN (121), il n'y a jamais assèchement complet des épanchements si la diurèse demeure inférieure à 1.750 cc par 24 heures.

Cette diurèse va se stabiliser sous traitement aux environs de 2 l par jour alors qu'elle était souvent minime, inférieure à 500 cc/j.

Le plus souvent, à l'arrêt du traitement, on note une diminution de la diurèse. Cependant, on a pu voir une diurèse importante persister et se maintenir plusieurs mois après l'arrêt thérapeutique.

D'autre part, l'élimination urinaire du cirrhotique, souvent de rythme nocturne, peut reprendre le rythme diurne normal, ce qui peut revêtir une importance considérable sur l'état général du malade, lui permettant un repos nocturne très bénéfique.

B) *Modifications qualitatives :*

Avant tout traitement diurétique, l'examen des urines des cirrhotiques montre une très faible concentration en sodium dans les urines des 24 heures.

Pour une sujet soumis à un régime désodé de façon modérée (50 à 100 meq/24 h), l'élimination sodée est de l'ordre de 5 à 20 meq. Certes, ce n'est pas toujours le cas et l'on a pu noter chez des cirrhotiques une élimination de 40 à 50 meq/24 heures, malgré un régime modérément désodé. Quoi qu'il en soit, la delta-cortisone, dans les cas favorables, fait apparaître une élimination très abondante de sodium dans les urines et il n'est par rare de noter une natriurie à 100 meq/24 h. Ainsi, le bilan sodique apparaît négatif.

Pour la plupart des auteurs, cette élimination dure tant que persistent les œdèmes. VESIN (123) pense qu'il peut y avoir secondairement une rétention sodique transitoire, suivie de l'élimination normale du sodium ingéré.

Il faut noter que cette élimination ne retentit pas en général sur la natrémie. Cependant, quelques incidents d'hyponatrémie ont pu être observés.

De plus, jamais l'élimination du sodium ne précède l'augmentation de la diurèse hydrique, soit par le rein, soit par les glandes sudoripares. Le plus souvent, elle la suit de quelques jours : CACHIN (15), GIRAUD (61).

a) *Pathogénie :* rôle anti-aldostérone de la delta-cortisone :

Divers auteurs, DIDDLE, PECHET, MULLER, MINICONI (89) ont étudié les variations de l'aldostéronurie chez les cirrhotiques. Ils notent chez ces malades une élimination anormale de l'hormone. Le rapport entre l'hyperaldostéronurie et la rétention de sodium que nous avons signalée était ainsi établi.

Le rôle de l'hyperaldostéronisme a été longtemps

discuté par de nombreux auteurs. DINGNAM soutenait l'inhibition de l'A.D.H., mais les travaux de SINGER, de DAVIS, d'ULLICK (qui utilise l'hormone marquée) ont apporté les preuves irréfutables de l'hypersécrétion d'aldostérone chez le cirrhotique.

Ce rapport établi, les auteurs ont envisagé l'action anti-aldostérone de la delta-cortisone. LUETCHER et JOHNSON (85) traitent des œdèmes néphrotiques par la prednisone. Ils notent, avant tout traitement, une hyperaldostéronurie mais aussi, sous l'influence de la delta-cortisone, une augmentation de la diurèse, de l'élimination sodée et, surtout, un retour à la normale de ce qu'ils appellent « le facteur retenant le sodium ».

En 1956, VESIN rapporte une observation qui confirme ces données : la majorité des œdèmes cirrhotiques sont « hyperaldostéroniques ».

Pour CATTAN et CAROLI (29), ces œdèmes sont dus à un déséquilibre vicieux où intervient, à la suite du déséquilibre du volume circulatoire (où jouent un rôle l'hypertension portale et probablement aussi la baisse des protides), une hypersécrétion d'aldostérone qui aboutit au niveau du tube rénal, à une réabsorption presque complète du sodium.

La delta-cortisone rompt le cercle vicieux en faisant diminuer la sécrétion d'aldostérone. Cette action se ferait par freinage de la sécrétion hypophysaire commandant l'aldostérone, peut-être par l'intermédiaire d'une stimuline post-hypophysaire.

La delta-cortisone n'entraînerait l'élimination du sodium que par un mécanisme indirect. La drogue permettrait un déplacement primitif de l'eau du secteur intersticiel vers le secteur vasculaire et, secondairement, sous l'influence de l'accroissement de la volémie, se produirait un freinage de la sécrétion d'aldostérone et une débâcle de sels.

Signalons que cette action s'arrête avec l'assèche-

ment des œdèmes. On ne risque donc pas, en poursuivant l'administration, d'obtenir une déshydratation et une hyponatrémie qui pourraient être dangereuses. De plus, l'hypokaliémie est rarissime.

b) *Résultats cliniques :*

La plupart des auteurs notent un résultat thérapeutique favorable sur la diurèse dans 30 à 45 % des cas.

Les œdèmes disparaissent avant que l'ascite ne soit totalement éliminée. La courbe de poids permet de suivre la déplétion liquidienne mais il faut savoir qu'elle n'est pas absolument fidèle compte tenu de la prise de poids consécutive à la diminution de l'anorexie.

Certains auteurs, DE GENNES (47), en particulier, ont fait jouer un rôle à l'insuffisance hépatique dans les échecs thérapeutiques. Cependant, ce fait n'est pas constant et CACHIN (18) a pu obtenir des diurèses convenables par la delta-cortisone dans les cirrhoses atrophiques graves.

3) *Action de la delta-cortisone sur les lésions hépatiques.*

Les résultats thérapeutiques sont difficiles à juger, mais il semble que les corticoïdes représentent la meilleure arme dont nous disposions pour espérer, sinon une amélioration, du moins une stabilisation des lésions hépatiques de la cirrhose. La confrontation des résultats histologiques, biologiques, cliniques du traitement nous permettent d'espérer une efficacité thérapeutique véritable.

a) *Modifications des lésions hépatiques :*

C'est la propriété la plus intéressante, car seuls les corticoïdes permettent d'espérer une action anti-inflammatoire directe sur la cellule hépatique. Cependant, cette action est difficile à apprécier. L'absence d'amélioration du bilan biologique pourrait laisser prévoir que les lésions histologiques du foie sont très peu améliorées. CACHIN (15, 16, 18) fit une étude considérable sur l'évolu-

tion des lésions cirrhotiques au cours du traitement par la delta-cortisone. Il explore les modifications histologiques par des ponctions biopsies du foie avant et en cours de traitement ; il différencie les lésions en hépatocellulaires, inflammatoires, de sclérose et de stéatose. Pour l'auteur, seule la stéatose peut régresser complètement et rapidement. En fait, il semble que ceci ne soit qu'une action indirecte par amélioration de la nutrition et accroissement de l'ingestion de protides.

b) *Modifications des tests biologiques hépatiques :*

L'augmentation du taux des protides sanguins est peu marquée. Cependant, on note une amélioration du rapport sérine-globuline par augmentation modérée des albumines et légère diminution des globulines.

Par contre, la crase sanguine semble peu modifiée par le traitement (FRAISSE, GIRAUD) ; CACHIN a pu noter dans certains cas une nette amélioration du taux de prothrombine.

Enfin, les tests de floculation sont très peu modifiés. VESIN, notant essentiellement une amélioration du thymol-test et du test de Gros, considère que ces résultats sont « variables, inconstants et modestes ».

c) *Résultats thérapeutiques :*

Si, pour tous les auteurs, l'action du traitement sur l'état général est constante, indiscutable, il n'en est pas de même pour l'action anti-œdémateuse.

Certes, on obtient près de 45 % de bons résultats immédiats mais ceux-ci sont peu durables. De plus, l'action anti-inflammatoire, si elle est indiscutable, est cependant réduite ; néanmoins, elle permet de limiter l'évolution des lésions.

Il est indiscutable que le pronostic immédiat est très nettement amélioré. Les survies de deux ans sont plus

fréquentes, comme l'ont montré LEVRAT-BRETTE et GRANDMOTTET (77), Justin BESANÇON, CONTE, FOUET et RAIMBAUD (40). Pour ces auteurs, si le décès précoce est encore l'apanage d'un tiers des malades, une survie de deux ans se rencontre environ chez 1/5 à 1/3 des cirrhotiques. Des guérisons complètes ont pu être notées dans 10 % des cas, mais il s'agissait le plus souvent de cirrhoses peu évoluées et le pronostic semble plutôt se fonder sur la réalité du sevrage alcoolique que de la réponse clinique et biologique au traitement.

Devant l'intérêt considérable de la delta-cortisone, on peut se demander quelle sera la conduite à tenir quand, à la cirrhose, pour laquelle la thérapeutique corticoïde s'impose, seront associées des affections qui contre-indiquent, de façon formelle ou relative, l'emploi des dérivés hormonaux.

III. — LES DANGERS DU TRAITEMENT

Dès les premières utilisations thérapeutiques des corticoïdes, les auteurs ont signalé l'existence de multiples dangers, de graves accidents donc pouvait être responsable la thérapeutique, véritable rançon de leur remarquable activité. L'emploi toujours plus large et trop souvent abusif des corticoïdes explique la fréquence de plus en plus élevée des accidents thérapeutiques.

La fréquence exacte de ces accidents est difficile à apprécier car l'atteinte gastro-duodénale demeure souvent latente et donc méconnue ; seul un examen radiologique ou la survenue d'une complication évolutive permettront d'attirer l'attention et d'aboutir au diagnostic. C'est pour cette raison que la fréquence des accidents digestifs est diversement appréciée par les divers auteurs.

Si nous insistons sur l'existence et la fréquence relative des accidents de la corticothérapie, c'est pour attirer l'attention sur les dangers de l'emploi des produits et non pour les condamner.

La réalité d'accidents surtout gastro-duodénaux, provoqués en particulier par la delta-cortisone, ne peut être mis en doute et ressort d'une statistique d'ensemble rapportée par COSTE et VIGNON (124) ; ces auteurs notent 36 % d'accidents digestifs (dont 6 % d'ucères ou de syndromes ulcéreux), 16 % d'accidents osseux, 12 % d'accidents hypertensifs, 5 % de diabètes, 2 % de troubles psychiques et 7 % d'accidents infectieux ; ces complications peuvent d'ailleurs se trouver associées chez un même malade au cours du traitement.

Ces accidents pouvaient d'ailleurs être soupçonnés par la considération des propriétés métaboliques des hormones corticosurrénales et de leurs dérivés de synthèse. SAKKA (107), dans sa thèse, avait évoqué ce danger en ce qui concerne la cortisone et DEBRAY (46), avait en 1956, attiré l'attention sur la delta-cortisone. Le pouvoir de rétention hydrosodée et d'anabolisme lipidique explique facilement œdèmes, obésité, hypertension artérielle ; les effets vasculaires rendent compte des troubles circulatoires, thromboses en particulier ; les accidents infectieux s'expliquent parfaitement par le pouvoir anti-inflammatoire des corticoïdes ainsi que par le pouvoir de freination de formation des anticorps ; signalons encore la possibilité de troubles psychiques, l'altération des parenchymes (amyotrophie, ostéoporrose) dont rend compte le catabolisme exagéré des protéines, l'insuffisance surrénale dont les conséquences peuvent être graves, surtout quand l'inertie glandulaire aboutit à l'insuffisance surrénale aiguë, responsable des récidives et même de morts brutales. Mentionnons de plus les accidents de sevrage qui contre-indiquent l'arrêt brusque du traitement.

Sans faire intervenir, ni la nature du dérivé corticoïde, ni la dose employée, tous les auteurs ont signalé l'existence de ces accidents et pour ce qui nous concerne plus particulièrement dans ce travail, le réveil presque constant d'une lésion ulcéreuse parfois très ancienne, la

reprise évolutive d'un ulcère stabilisé ou même la création de toutes pièces de véritables ulcères gastriques et surtout duodénaux.

De même, de nombreux travaux ont porté sur le danger diabétogène de l'hormonothérapie stéroïdienne.

C'est essentiellement à ces deux derniers dangers, digestif et diabétique, que nous nous intéresserons dans ce travail.

Le risque comparé des divers corticoïdes

Nous résumerons les résultats schématiquement dans un tableau :

Effets secondaires	cortisone	Hydro-cortisone	Delta-cortisone	Méthyl Delta-cortinose	Triam-cinolone	Déxamé-tasone	Bétamé-thasone
Rétention de sodium	+++	+++	— a +	0	0	+	0
Fuite de potassium	+++	+++	+	++	++	++	+
Stimulation psychique ..	+++	+++	+++	+	+	++	+
Stimulation de l'appétit ..	++	++	+++	+	—	++++	
Pouvoir diabétogène	++	++	+++	+	++	+	++
Pouvoir ulcérogénique ..	+	+	++++	+	+	++	+

Il ressort de ce tableau, résumé des travaux les plus récents, que la delta-cortisone est le meilleur traitement des cirrhoses alcooliques œdémato-ascitiques. En effet, si l'action sur le syndrome œdémateux peut se retrouver avec d'autres dérivés de synthèse, l'amélioration des signes généraux semble plus importante avec la prednisone.

Par contre, c'est la delta-cortisone qui est responsable du plus grand nombre d'accidents. En effet, le risque diabétogène est maximum avec ce produit alors qu'il semble moindre avec les dérivés méthyles ou fluorés.

Enfin, ce tableau permet de conclure que la delta-cortisone est le dérivé le plus actif sur la genèse d'un ulcère gastro-duodénal.

Chapitre II

LE PROBLEME DE LA CORTICOTHERAPIE DES CIRRHOSES AVEC ULCERES

I. — L'association cirrhose-ulcère

La coexistence d'une cirrhose du foie et d'un ulcère gastro-duodénal n'est pas une éventualité exceptionnelle. Il s'agit d'une association intéressante, tant sur le plan physio-pathologique que sur le plan clinique, notamment devant le problème du diagnostic étiologique d'une grande hémorragie digestive chez un cirrhotique. On peut entrevoir aussi les problèmes thérapeutiques difficiles qui vont se poser devant une telle association.

A) *Fréquence de l'association cirrhose-ulcère.*

Dès 1907, Gilbert et Lerebouillet (60) avaient signalé la fréquence de l'ulcère gastro-duodénal chez le cirrhotique. Cette notion fut confirmée en 1931 par Lenoir, Richet et Jacquelin.

Depuis, de nombreuses statistiques, reposant sur des travaux considérables, sont venus enrichir la connaissance de ce problème. Les chiffres cités sont très variables, mais il faut considérer comme valables ceux qui reposent sur des études nécropsiques.

En 1926, Hauser (67), additionnant les résultats statistiques de plusieurs auteurs, relève sur 2 585 ulcères gastro-duodénaux, 38 associations à une cirrhose, soit 1,5 %.

En fait, l'association semble plus fréquente, comme le prouvent des études plus récentes.

Caroli et Paraf (26) notent, chez 88 cirrhotiques autopsiés, 8 ulcères, soit 9,09 %, auxquels ils ajoutent

2 cas diagnostiqués, l'un à l'occasion d'une péritonite par perforation d'un ulcère gastrique et l'autre à l'occasion d'une hématémèse. Il y avait donc 11 % d'associations pathologiques. Dans une statistique plus récente, CAROLI signale 31 ulcères gastriques ou duodénaux chez 298 cirrhotiques autopsiés.

LIPP et LIPSITZ (84) citent une statistique reposant sur l'étude de 112 670 sujets examinés au « Veterans administration hospital » de New-York. Chez ces sujets, ils notent 3,9 % d'ulcères gastro-duodénaux et 1,2 % de cirrhoses alcooliques. 0,04 % des malades examinés présentaient cette association et 3,2 % des cirrhotiques étaient porteurs d'un ulcère gastro-duodénal (duodénal le plus souvent).

LIPP, intéressé par ces résultats, fit une étude personnelle entre 1948 et 1950, avant l'ère de la cortico-thérapie. Il note :

— sur 302 cirrhotiques, 15 ulcères associés, soit 5 % ;

— sur 572 ulcéreux, 15 cirrhoses associées, soit 2,6 %.

Il cite enfin une statistique du « Buffalo Général Hospital » qui montre 15 cas d'association sur 130 cirrhoses alcooliques, soit 11,5 %.

POTET (104) trouve 35 ulcères sur 574 cirrhoses examinées, soit 6,3 %.

D'autres auteurs obtiennent des chiffres encore plus élevés. SHNITKER et HASS notent 19,5 % d'ulcères gastro-duodénaux au cours d'autopsies de cirrhotiques. ASK et UPMARK découvrent 9 ulcères chez 22 cirrhotiques (7 ulcères gastriques et 2 ulcères duodénaux).

POLLARD et GRARIE (102) suivent 201 cirrhoses alcooliques entre 1950 et 1955 : 32 malades firent des hématémèses dont 3 dues à un ulcus duodénal. Ils notent au total 10 cas d'ulcères (9 duodénaux, 1 gastrique), soit 5 %. PUCCINI, cité par CAROLI (26), sur 23 909 autopsies découvre un ulcère gastro-duodénal dans 22 cas de cirrhose alcoolique.

POTET (104) trouve chez 282 cirrhotiques, 35 ulcères, soit 12,8 %. PARAF (99), sur 130 cirrhoses, découvre 13 ulcères, soit 17,8 % (73 cirrhotiques n'avaient jamais reçu de corticoïdes) ; 4 de ces ulcères restèrent cliniquements latents et furent des découvertes d'autopsie.

Ces chiffres, fort divers, puisque selon les auteurs, la fréquence de l'ulcère gastro-duodénal chez le cirrhotique, varie de 5 à 30 %, sont cependant intéressants et prouvent incontestablement la fréquence de l'association. La diversité des chiffres notés provient des divers critères utilisés par les auteurs pour homologuer avec certitude la présence de l'ulcus : processus ulcératifs (exulcérations, ulcérations en coup d'ongle, lésions érosives uniques ou multiples de la muqueuse gastrique sur un fond de gastrite hémorragique, etc.) éliminés par certains auteurs qui ne retiennent que le véritable ulcère de Cruveilhier. Il faut signaler que tous ces résultats sont rapportés à des malades n'ayant jamais reçu de corticoïdes.

Examinons quelques statistiques cliniques, reposant sur l'étude radiologique systématique de l'estomac des cirrhotiques. Ces études sont beaucoup moins nombreuses et donnent des résultats très variables, en raison de la difficulté du diagnostic radiologique de l'ulcère gastro-duodénal, en particulier chez l'alcoolique et compte tenu de la fréquence, non négligeable, des ulcères non visualisés.

Voici quelques statistiques rapportées par CACHIN et PERGOLA (17).

Auteurs	*Nombre des cirrhoses*	*Nombre des ulcères*	*% des associations*
SULLIVAN	94	4	4
LIPP	302	15	5
PALMER et BRICK	150	22	14
GOMEZ-FERNANDEZ (62)	34	4	12

Palmer et Brick notent 15 ulcères duodénaux pour 7 ulcères gastriques.

Cachin, sans fournir de statistique, signale avoir rencontré 10 associations.

Pour notre part, nous avons pu découvrir 4 ulcères gastro-duodénaux chez 52 cirrhotiques au cours de l'année 1963.

B) *Discussion pathogénique.*

La fréquence de l'association cirrhose-ulcère, pose la question d'une relation éventuelle entre les deux affections. Pour Hillmand, Ivy, Bockus, elle serait la conséquence d'une simple coïncidence du fait de la fréquence respective des deux affections, mais il ne s'agit là que d'impressions cliniques.

En fait, seules des statistiques comparatives, comprenant pour un même lieu d'observation les pourcentages des ulcères gastro-duodénaux découverts sur l'ensemble des vérifications nécropsiques et ceux trouvés à l'autopsie des cirrhotiques, permettent de tirer une conclusion valable.

Lipp et Lipsitz (84) : 11,5 % d'ulcères sur 130 cirrhotiques examinés ; 6,5 % d'ulcères sur 1 000 autopsies diverses.

La fréquence des ulcères dans une population accidentelle est estimée à 2,08 % par Knutsen, à 2,15 % par Pulvertaft, à 3,9 % par Lipp et Lipsitz.

Il semblerait donc, d'après ces résultats, que l'ulcère gastro-duodénal se rencontre plus fréquemment chez le cirrhotique que dans une population saine par ailleurs. Mais ces résultats sont-ils significatifs ? Il semble que l'association des deux affections n'est pas toujours le fait d'une simple coïncidence et l'on peut admettre, dans certains cas, une relation de cause à effet entre les deux processus pathologiques.

1° *Influence de l'alcoolisme :*

Si la gastrite alcoolique est une affection admise par tous les auteurs, il semble que l'alcool ne joue aucun rôle étiopathogénique direct dans la création d'un ulcère gastrique ou duodénal. En effet, VILOTTE trouve, sur 7 000 dossiers, 9 % d'alcooliques, pourcentage strictement identique à celui des alcooliques chez les ulcéreux. Ce chiffre est corroboré par celui de LEVRAT (82) : 9 % d'alcooliques sur 711 ulcères de l'estomac.

Quant à l'ulcère du duodénum, il semble moins fréquent chez l'alcoolique : 5,6 % seulement d'alcooliques dans l'ulcère du bulbe contre 9 %.

2° *Influence d'une insuffisance de sécrétion biliaire :*

LEVY (83) ainsi que d'autres auteurs : POTET et coll. (103, 104), pensent que l'affection hépatique retentit sur la muqueuse gastro-duodénale par l'intermédiaire d'une bile de qualité moindre, incapable de neutraliser, comme elle le fait dans les conditions normales, l'acidité du chyme gastrique au niveau de l'antre gastrique et du duodénum. En effet, lorsque chez le chien on réalise une ligature cholédocienne ou une aspiration duodénale continue, la bile disparaît et l'on obtient jusqu'à 50 % d'ulcères duodénaux (BARONOFSKI).

Pour LAMBLING, le principe anti-ulcéreux de la bile serait constitué soit par les sels biliaires, soit par les substances tampon très actives qu'elle renferme. Or, on sait que la bile des cirrhotiques, si elle est normale en pigments biliaires, est très fortement diminuée en sels biliaires.

Cette théorie, vérifiée expérimentalement chez l'animal, n'a pas été démontrée chez l'homme. De plus, l'ulcère duodénal est très rare dans les ictères obstructifs prolongés.

3° *Rôle de l'atteinte de certaines fonctions hépatiques :*

De nombreuses hypothèses sont évoquées par CACHIN et PERGOLA (17). Ces auteurs envisagent une insuffisance de la fonction anti-toxique qui serait à l'origine d'une libération de bases histaminiques qui seraient ulcérigènes.

D'autres auteurs, tels ASK et UPMARK,, évoquent le rôle de l'hypoglycémie, mais celle-ci n'est jamais retrouvée dans les cirrhoses.

Enfin, certains auteurs ont évoqué des troubles du métabolisme de certains facteurs diététiques, indispensables à la protection de la muqueuse gastrique et notamment des troubles du métabolisme de la vitamine A (POLLOK). LIPP et LIPSITZ (84) pensent qu'une déficience nutritionnelle est associée à la cirrhose et diminue la résistance contre la sécrétion acidopeptique.

4° *Rôle de l'hypertension portale :*

Ce rôle a été souligné par GILBERT et LEREBOUILLET (60) et repris par de nombreux auteurs : POTET, CONTE-MARTI, LAMBLING (104), CACHIN et PERGOLA (17), CAROLI et PARAF (26) signalent qu'elle était manifeste dans toutes leurs observations. Néanmoins, LEVY (83) signale qu'il a pu noter un cas où la cirrhose ne s'accompagnait ni d'ascite, ni de spénomégalie et nie tout rôle favorisant à l'hypertension portale.

Cependant, une étude anatomique des estomacs des ulcéreux cirrhotiques a montré l'existence fréquente d'ulcères gastriques multiples, siégeant dans une zone de veines dilatées dont le mécanisme de formation ne peut s'expliquer que par le rôle favorisant de l'hypertension portale, à laquelle il convient d'ajouter des troubles vasomoteurs digestifs, fréquents au cours des cirrhoses.

Ces hypothèses ont été confirmées sur le plan expérimental par WANGENSTEEN (125). Cet auteur effectue

ses travaux sur le lapin, animal chez qui l'ulcère expérimental est très difficile à reproduire. Sur 8 lapins recevant tous les jours une suspension d'histamine, un seul fait un ulcère ; mais après ligature de la veine splénique, on obtient, par le même traitement, un ulcère dans tous les cas.

Un certain nombre d'auteurs ont rapporté la survenue, dans certains cas, d'ulcères, gastriques ou duodénaux, après anastomose porto-cave. CHILD démontre un accroissement, chez 10 chiens, de la sécrétion gastrique et une augmentation du débit chlorhydrique après anastomose mesenterico-cave, augmentation nette surtout après injection d'histamine.

BARONOFSKI, dans un important travail de chirurgie expérimentale, confirme également ces données.

Enfin, chez l'homme, OSTOROW a montré l'augmentation du débit chlorhydrique chez des sujets après shunt spléno-rénal.

« En fait, il n'y a pas d'explication satisfaisante à ce processus. Il semble cependant que la dérivation porto-cave entraîne une augmentation du taux d'histamine circulant dans la circulation générale, histamine qui proviendrait des dégradations protéiques intestinales (6) ».

En conclusion, il paraît probable que la cirrhose peut favoriser la création d'un ulcère par le mécanisme de l'hypertension portale et de la stase veineuse. De plus, il est probable que dans un certain nombre de cas, la coexistence des deux affections n'est que fortuite, mais dans tous les cas, la stase peut venir aggraver une lésion gastrique et parfois même la compliquer.

C) *Aspects symptomatiques de l'ulcère gastro-duodénal chez le cirrhotique.*

Si la crise ulcéreuse, habituellement typique, permet de porter, sinon un diagnostic de certitude, tout au moins une indication diagnostic faisant envisager un transit

gastro-duodénal, il en est tout autrement de l'association cirrhose-ulcère où la symptomatologie ulcéreuse est rarement rencontrée et est le plus souvent absolument atypique. L'ulcère passe souvent inaperçu et n'est révélé, comme nous pourrons le voir, que par une complication évolutive, souvent grave.

Dans le département des maladies de l'appareil digestif, clinique médicale Nord du Professeur MÉRIEL, que dirige M. le Professeur DARNAUD, nous avons pu rencontrer au cours des six derniers mois 4 cas typiques que nous rapportons dans ce travail.

OBSERVATION N° 1

M. Tar..., 69 ans.

— Hémorragies intestinales en 1957 : petit polype pédiculé du rectum, bénin. Après ablation chirurgicale, les hémorragies ne se reproduisent plus.

— Ethylisme chronique important (3 l vin par jour).

Histoire de la maladie :

Mars 1963 : apparition d'œdèmes des membres inférieurs, d'une ascite importante ; fonte musculaire, anorexie, discret mœlena.

— Le diagnostic de cirrhose du foie est évoqué, mais le bilan hépatique est peu perturbé :

— Mac Lagan 19 d vernes ;
— Gros 1,1 ;
— Hanger + + ;
— rapport SA/SG : 0,9 ;
— Cholestérol 1,90 g. par l ;
— la PBF confirme l'existence d'une cirrhose annulaire.

Un transit gastro-duodénal systématique révèle l'existence en plus de varices œsophagiennes, d'une niche ulcéreuse de la portion verticale moyenne de la petite courbe gastrique.

Un traitement par le cortancyl (15 mg/j) avait été entrepris chez ce malade avant le contrôle radiologique et avait entraîné des brûlures épigastriques.

En résumé : il s'agit d'une cirrhose alcoolique associée à un ulcère. La coexistence des deux affections a contre-indiqué l'emploi des corticoïdes. Un traitement médical (bismuth, laristine, laroscorbine) est entrepris mais n'entraîne pas la régression des douleurs qui, au contraire, ne cessent de s'accentuer depuis l'arrêt de la corticothérapie ; l'état général reste médiocre, la diurèse basse.

Un traitement par l'oxyferriscorbone améliore les douleurs ; une thérapeutique par les diurétiques banaux entraine une reprise de la diurèse et une diminution de l'ascite.

Janvier 1964 : nouvelle hopsitalisation pour une reprise des douleurs épigastriques. La cirrhose semble bien stabilisée mais un transit radiologique gastrique met en évidence une niche de Haudek traduisant une perforation bouchée et posant le problème de l'intervention.

OBSERVATION N° 2

M. Sim..., 58 ans.

— brûlures épigastriques depuis 30 ans.

— En 1959 : crise ulcéreuse typique : pas d'image d'ulcère à l'examen radiologique.

— éthylisme chronique certain.

Histoire de la maladie :

— Septembre 1962 : nouvelle crise douloureuse, de caractère ulcéreux.

Un transit gastro-duodénal montre alors la présence d'une niche ulcéreuse de l'angle de la petite courbure.

Devant la persistance des douleurs, malgré un traitement médical, une intervention pour gastrectomie est pratiquée (octobre 1962). Celle-ci se limite à une simple laparotomie, car l'examen du foie le révèle suspect et une PBF montre l'existence d'une cirrhose annulaire.

Depuis l'intervention, disparition des douleurs, mais apparition d'un ictère, progressif, franc ; une hépatomégalie modérée apparaît, puis une ascite s'accompagnant d'œdèmes des membres inférieurs.

Une tentative de traitement par le cortancyl (10 mmg/j) sous couvert de pansements gastriques est entreprise malgré la notion d'ulcère, mais au bout de 15 jours, des douleurs épigastriques violentes obligent à l'arrêt du traitement et à l'hospitalisation.

— l'ascite devient importante ; la diurèse reste basse (500 cc par j), malgré un traitement diurétique.

— *le bilan hépatique* est le suivant :

— Mac Lagan 3 d vernes ;

— Popper 40° vernes ;

— Hanger ++ ;

— BSP 35 % ;

— le taux de prothrombine est à 65 % ;

— urée : 0,30 — glycémie : 1 g ;

— la formule numération est normale.

Evolution : brusquement, aggravation de l'état général du malade qui demande à sortir du service.

OBSERVATION N° 3

M. Gor..., 36 ans.

— Séjour de plusieurs années sous les tropiques.

— Ethylisme important (4 à 5 litres de vin par jour).

Histoire de la maladie :

— Septembre 1963 : le malade est découvert inanimé sur la voie publique et hospitalisé.

— Il présente : un ictère franc, progressif, une cachexie importante, une anorexie, un amaigrissement.

— L'examen révèle une volumineuse ascite, une hépatomégalie modérée sans splénomégalie.

— On ne retrouve aucun trouble fonctionnel digestif.

— A signaler une toux et une expectoration importantes.

— Le bilan cardio-vasculaire est négatif.

— Le bilan pulmonaire, par contre, apporte la notion d'une tuberculose évolutive (bacilloscopiques positives).

— Par ailleurs :

— Oligurie à 500 cc par jour.

— Bilan biologique :

— FN : GR 3 600 000 ; GB 19 600 ;

— VS : 56 — 114 — 138 ;

— urée à 0,20 ; glycémie : 0,88 gr/l ; BW —

— Bilan hépatique :

— Hanger ++ ;

— Mac Lagan 6 d vernes ;

— Popper : 6° vernes ;

— BSP : 28,5 %.

— taux de prothrombine : 40 %.

— La PBF ne peut être réalisée du fait du faible taux de prothrombine, mais la symptomatologie très caractéristique permettait d'affirmer la cirrhose.

Evolution :

Devant cet état œdémato-ascitique avec oligurie, le malade est traité par le cortancyl (200 mg/j), poursuivi pendant 13 jours sans aucun trouble. La diurèse augmente (21./j), l'ascite diminue, la température se stabilise, l'état général est nettement amélioré.

Cependant, au 13e jour du traitement, un transit gastro-duodénal révèle l'existence d'un ulcère du bulbe méconnu qui oblige à suspendre le cortancyl.

Observation n° 4

M. Cas..., 68 ans.

— Ethylisme chronique.

— Brûlures épigastriques, post-prandiales tardives, calmées par l'alimentation, par épisodes de 4 à 5 jours depuis 3 ans.

Histoire de la maladie :

— Malade admis dans le service en juillet 1963, pour : anorexie, vomissements, altération de l'état général.

— L'examen clinique décèle une hépatomégalie avec foie dur et régulier, un abdomen légèrement augmenté de volume, tendu par une ascite de moyenne abondance ; la rate est percutable.

— Le reste de l'examen est négatif.

Sur le plan digestif, les examens suivants ont été pratiqués:

— un transit gastro-duodénal montre l'existence d'un ulcère duodénal.

— La PBF montre une stéatose parenchymateuse avec petits infiltrats à cellules rondes dans les espaces porte, et une discrète fibrose.

— Le bilan fonctionnel hépatique montre :

— Mac Lagan 1 d vernes ;

— Popper 22° vernes ;

— Hanger +++ ;

— BSP : 28 % ;

— Cholémie : 5 mg/l ;

— Protides : 74 g ; rapport à 1,1 ;

— Taux de prothrombine : 55 % ;

— Urée : 0,36 g ;

— FN : GR 4 200 000 — GB : 5 000.

En résumé : Stade de précirrhose chez un malade porteur d'un ulcère du duodénum, chez qui un traitement anti-ulcéreux est entrepris, associé à des facteurs lipotropes et des extraits hépatiques.

De l'étude de ces quelques dossiers nous pouvons dégager la notion de la latence relativement fréquente de l'ulcère gastro-duodénal chez les malades cirrhotiques ; nous avons pu retrouver cette notion chez 2 de nos malades. De ces faits se dégage la nécessité d'un bilan radiologique gastro-duodénal systématique chez tous les malades cirrhotiques avant toute corticothérapie ; la

découverte d'une lésion ulcéreuse contre-indiquerait de façon formelle la thérapeutique corticoïde malgré son intérêt fondamental, diurétique et anti-inflammatoire.

Il faut aussi poser le problème du diagnostic des douleurs abdominales chez les cirrhotiques.

Deux cas peuvent se rencontrer :

1° *Le malade est un ulcéreux connu :*

C'est souvent au cours d'un bilan systématique, parfois pré-opératoire, qu'est révélé l'insuffisance des fonctions hépatiques. Une P.B.F. confirme alors la cirrhose qui cliniquement ne se manifeste souvent que par un gros foie isolé.

Parfois, les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales ou subnormales. Rien, en dehors de la P.B.F. ne permet alors de porter le diagnostic de cirrhose.

Levy (83) rapporte un cas où la cirrhose fut une découverte d'intervention au cours d'une gastrectomie pour ulcère duodénal. Cette éventualité ne semble pas exceptionnelle et nous rapportons dans ce travail un cas semblable (observation n° 2). La découverte de la cirrhose fut la conséquence de l'investigation chirurgicale. La conséquence d'une telle découverte est, en général, de renoncer à toute intervention gastrique. La cirrhose, pour sa part, continue son évolution, prenant à la longue une symptomatologie absolument typique, rendant alors le diagnostic cliniquement évident.

2° *Le malade est un cirrhotique :*

C'est l'immense majorité des cas. L'ulcère est alors souvent méconnu, car il se présente en général avec une symptomatologie fruste et atypique : douleurs post-prandiales sans rythme ni périodicité, le plus souvent tardives, à type de brûlures épigastriques.

Il n'est pas rare que ces troubles soient mis sur le compte d'une gastrite alcoolique, d'ailleurs souvent associée.

On connait aussi la fréquence des douleurs abdominales chez le cirrhotique. Elles sont souvent attribuées à la périhépatite ; l'ascite, quand elle est présente, peut faire penser à une complication péritonéale qui, comme l'a montré CACHIN (17), est assez souvent rencontrée. Toutes ces lésions, peuvent poser un problème de diagnostic différentiel ; en fait, chez un cirrhotique, devant toute douleur abdominale, surtout épigastrique, même devant des formes mineures et atypiques, il faut penser de façon systématique à l'ulcère gastro-duodénal et pratiquer un bilan radiologique digestif soigneux. Parfois, l'ulcère est absolument asymptomatique et rien ne permet de le soupçonner. Un traitement corticoïde intempestif risque alors de provoquer une évolution foudroyante de l'ulcus, entraînant une complication qui sera révélatrice : hématémèse massive mortelle d'emblée, perforation responsable de péritonite ne sont pas exceptionnelles.

Le rôle aggravant de l'alcool sur les ulcères gastriques et duodénaux doit être souligné. Une étude particulièrement importante est rapportée par LEVRAT (82). L'auteur étudie, entre 1946 et 1956, 1 184 observations d'ulcéreux chez lesquels il retient 95 cas d'alcoolisme à plus de 2 l de vin par jour.

L'auteur note, avec BINGHAM, que les crises douloureuses, malgré l'alcoolisme, ne sont augmentées ni en nombre, ni en durée, ni en intensité. Il note le même pourcentage de formes atypiques chez l'ulcéreux banal que chez les cirrhotiques ulcéreux. Pour ces auteurs, les brûlures associées, très importantes, sont dues à la gastrite, presque constante chez les éthyliques. De plus, si le pourcentage des perforations (7,3 % chez le cirrhotique ulcéreux et 6 % chez l'ulcéreux banal) et celui des sténoses du pylore (7,3 % contre 7,6 %) est le même dans les deux groupes, le risque des hémorragies est au moins multiplié par 2.

D) *Problème du diagnostic des hémorragies au cours des cirrhoses.*

Si, comme nous avons pu le noter plus haut, l'ulcère du cirrhotique n'est pas plus symptomatique que l'ulcère banal, il en est tout autrement de ses complications, celles-ci rendant le pronostic d'autant plus sombre.

LEVRAT et LAMBERT (81), dans leur statistique portant sur 500 hémorragies ulcéreuses, retrouvent un éthylisme notable chez 145 malades, soit 29 % d'ulcères hémorragiques. Les auteurs comparent la fréquence des hémorragies chez les ulcéreux en général (28 % dans une série de 1 791 ulcères) et chez les éthyliques ulcéreux (63 % sur 1 184 ulcères).

FRAISSE et MOLLIER (57) aboutissent à peu près aux mêmes proportions.

POLLARD et GRARIE (102), dans leur statistique portant sur 201 cirrhoses. notent 9 ulcères duodénaux et un ulcère gastrique. Ils observent 32 hématémèses dont 3 dues à des ulcus duodénaux.

LEVRAT et M^me^ PASQUIER (82), dans leur étude portant, entre 1946 et 1956, sur 1 184 observations d'ulcères gastro-duodénaux, notent 95 éthyliques importants dont 60 firent une ou plusieurs hémorragies graves, soit 63 %. 21 de ces hémorragies furent très graves et cinq mortelles d'emblée.

Ces chiffres sont éloquents et montrent le rôle important de l'alcoolisme dans l'apparition des hémorragies chez les ulcéreux.

Comparons ces chiffres avec les résultats des statistiques d'ensemble des hémorragies ulcéreuses.

Auteurs	*Ulcères*	*Hémorragies*	*%*
Johns-Hopskins - Hospital de Boston	2 400	218	9,1
Lambling			15
Hillmand			25
Levrat	1 791	501	28

Il semble donc que l'alcoolique ulcéreux multiplie par 2 ses chances de faire une hémorragie. De plus, l'influence du degré d'intoxication alcoolique est incontestable. Dans la statistique de Levrat, sur les 27 plus gros intoxiqués, 24 firent une ou 2 hémorragies importantes, soit 91 % et 37,5 % ont saigné plus de deux fois alors que la fréquence chez l'ulcéreux banal est de 31,7 %.

Enfin, l'alcoolisme assombrit également le pronostic vital des hémorragies ulcéreuses. Le pourcentage d'hémorragies mortelles est chez l'ulcéreux de l'ordre de 8,6 % et passe à 15,6 % chez l'ulcéreux cirrhotique. Pour Fainer et Halsted, il y aurait 18 % d'hémorragies mortelles chez les ulcéreux cirrhotiques ; pour Dagradi et Sanders la proportion serait de 13 %.

Signalons pour terminer que les hémorragies surviennent chez des sujets plus jeunes quand la cirrhose est associée à l'ulcère (53 ans contre 60 ans).

Le mécanisme de ces hémorragies reste méconnu. On a évoqué une fragilité capillaire, une hypertension portale, des troubles de la coagulation. En fait, aucune de ces hypothèses n'est absolument satisfaisante. Signalons cependant l'observation de Crisner et Lambermont, rapportée par Cachin (17) qui montre que chez un sujet porteur d'un foie polykystique, l'apparition d'une hypertension portale modérée entraîna une hémorragie au niveau d'un ulcère duodénal récent sans lésion vasculaire.

Mais, en fait, le problème majeur, représenté par l'apparition d'hémorragies digestives graves au cours d'une cirrhose, est le diagnostic exact de l'origine du saignement. En effet, cirrhose et ulcère sont les deux affections qui sont le plus fréquemment à l'origine de ces accidents. Souvent, le diagnostic complet n'a pas été fait et une des deux causes peut être méconnue. De plus, on sait la fréquence des varices œsophagiennes chez le cirrhotique ; il sera souvent très difficile de rapporter une hémorragie à sa cause véritable car ce n'est pas toujours l'ulcère qui est responsable. En effet, même si l'on possède avec certitude la notion de la coexistence des deux affections, il sera très difficile, en période hémorragique, chez un sujet dont l'état général est souvent précaire, de faire un diagnostic étiologique de l'hémorragie.

Examinons quelques observations rapportées dans la littérature.

LIPP et LIPSITZ rapportent 9 cas d'hémorragies digestives au cours d'associations cirrhose-ulcère avec 4 guérisons et 5 décès. Quatre malades furent autopsiés et l'ulcère fut toujours confirmé comme la cause de l'hémorragie. C'est insister sur la gravité de cette forme évolutive.

De son côté, SULLIVAN rapporte 3 observations qui illustrent parfaitement la complexité de ce diagnostic : un premier malade meurt de son hémorragie sans avoir été opéré et l'autopsie révèle l'origine ulcéreuse ; un deuxième malade cirrhotique ulcéreux est gastrectomisé et meurt le lendemain de l'intervention : il s'agissait, comme l'a montré l'autopsie, d'une varice œsophagienne thrombosée et rompue. Enfin, le troisième malade a subi avec succès une gastrectomie, mais après guérison de l'hématémèse.

Signalons que pour CAROLI et PARAF (26) l'ulcère est rarement la cause de l'hémorragie.

II. — Le danger digestif de la corticothérapie

Nous n'envisagerons ici que les accidents gastro-duodénaux en limitant notre étude aux seuls ulcères, accidents les plus fréquents et les plus imprévisibles de la thérapeutique. De ce bref rappel se dégagera la nécessité d'une surveillance soigneuse de tous les malades traités par n'importe quel dérivé cortisonique.

a) *Données expérimentales :*

Nous rappellerons les remarquables travaux de Bonfils et Hardouin (9) qui obtiennent des lésions gastriques, ulcères en particulier, chez des rats blancs soumis au traitement corticoïde expérimental.

Les auteurs utilisent des animaux femelles de 150 à 180 grammes, maintenus à un régime alimentaire libre et traités par les corticoïdes, soit par voie parentérale, soit *per os*. Une vérification nécropsique fut réalisée pour tous les animaux.

Les résultats de l'expérience sont particulièrement démonstratifs, aussi bien avec la cortisone qu'avec la delta-cortisone.

Cortisone par voie sous-cutanée :

L'expérience a porté sur 49 rats dont 10 reçoivent des doses quotidiennes de 5 mg, 31 des doses de 10 mg et 8 des doses de 20 mg.

Dans le premier lot, les auteurs n'ont noté aucune lésion alors que sur les 31 animaux du 2e lot, 14 présentaient des ulcères gastriques. Enfin, les animaux du 3e lot ne présentèrent aucune lésion gastrique mais moururent spontanément.

Cortisone per os :

L'expérience a porté ici sur 21 animaux. Cinq reçurent des doses de 5 mg par jour, 1 seul présenta une minime lésion ulcérée gastrique. Huit animaux furent traités par des doses quotidiennes de 10 mg mais aucun

animal ne présenta de lésion gastrique ; 2 animaux seulement moururent de mort spontanée.

Enfin, 8 animaux reçurent des doses de 20 mg par jour et l'on a noté chez un seul rat un ulcère gastrique franc.

Delta-cortisone per os :

Seize rats blancs furent traités par une dose quotidienne de 2,5 mg., 10 rats furent sacrifiés entre le 6ème et le 11e jour du traitement et l'on découvrit dans cinq cas un ulcère gastrique ou des ulcérations. Six rats furent sacrifiés au 13e jour et l'on nota dans 4 cas des ulcérations gastriques. Un deuxième lot de 16 animaux fut soumis à des doses de 5 mg par jour. Tous les animaux furent autopsiés entre le 6e et le 11e jour et dans 11 cas, on a pu découvrir de volumineuses ulcérations.

On peut facilement conclure de ces observations que les corticoïdes peuvent être responsables de véritables ulcères gastriques. Comme le prouvent les résultats observés, la cortisone semble agir plus efficacement encore par voie parentérale que *per os*, ce qui semblerait éliminer une action directe par contact sur la muqueuse gastrique et le mécanisme pathogénique paraît beaucoup plus complexe, comme nous le verrons. De plus, la dose thérapeutique, la durée du traitement, semblent également intervenir.

Du point de vue anatomo-pathologique, tous les animaux présentèrent des signes de congestion vasculaire. Plus de 50 % s'accompagnent de signes d'épithéliite corrosive et 50 % d'une réaction inflammatoire de la paroi, c'est-à-dire d'une infiltration de la muqueuse par des éléments figurés en foyers ou par de l'œdème. Enfin, un grand nombre d'animaux présentèrent des lésions, véritables ulcères anatomiquement caractéristiques.

D'autres expériences, qui donnent les mêmes résultats, sont rapportées par LEVRAT et LAMBERT (79).

Une série de rats reçoivent des doses de 25 à 35 mg par kg de poids de cortisone injectable, soit 10 à 20 fois les doses thérapeutiques humaines. Si 17 % des animaux traités sont morts spontanément, le reste du lot fut sacrifié entre le 15e et le 30e jour.

Des ulcères furent observés dans 75 % des cas, ulcérations superficielles, siégeant sur la partie glandulaire de l'estomac. L'anatomo-pathologie révéla une lyse cellulaire sans lésion inflammatoire nette.

De plus, les auteurs notent dans 20 % des cas des lésions coecales d'accompagnement, avec muqueuse abrasée, recouvertes d'enduit purulent.

Ainsi, les corticoïdes apparaissent comme des médicaments ulcérigènes, mais les résultats sont obtenus avec des doses énormes, incomparables avec les doses thérapeutiques humaines. Cependant, il est incontestable que l'on a pu produire des ulcères qui se rapprochent des ulcérations aiguës humaines, mais aussi des lésions de la véritable maladie ulcéreuse.

Anatomiquement, les accidents gastro-duodénaux de la cortico-thérapie sont avant tout des ulcères ou des ulcérations, comme l'ont montré Levrat et Lambert (78 et 79), Lambling (73), Potet et Conte (103 et 104), Ravault (106).

Alors qu'autrefois, on pensait que la lésion était plus fréquemment duodénale, les statistiques récentes signalent plus souvent des lésions gastriques, réparties également dans les deux sexes.

Les lésions microscopiques apparaissent de plusieurs types :

— soit un ulcère typique avec toutes les caratéristiques de l'ulcère de Cruveilhier, pouvant se compliquer d'hémorragies ou de perforations ;

— soit de grandes ulcérations plates, en nombre variable. Elles diffèrent de l'ulcère banal par l'absence de sclérose, de bourrelet d'œdème

péri-lésionnel, par l'absence de prolifération vasculaire. Elles réalisent des lésions à l'emporte-pièce, dans une paroi souple, sans mutilation scléreuse. Elles peuvent saigner et se perforer comme l'ulcère banal ;

— soit de multiples érosions superficielles, hémorragiques, infractoïdes, qui n'atteignent pas la muscularis mucusea, réalisant une nécrose superficielle de la muqueuse. Elles prédominent le plus souvent à l'angle mais peuvent gagner la partie supérieure du grêle. Elles sont souvent très nombreuses. Si leur risque de perforation est anatomiquement nul, le risque hémorragique est par contre très important.

b) *Discussion pathogénique :*

Des études des modifications de la sécrétion gastrique sous corticothérapie furent rapportées par les auteurs au cours des expériences signalées ci-dessus. La cortisone provoque une diminution du volume de la sécrétion gastrique, une diminution du débit de la sécrétion d'acide chlorhydrique d'autant plus importante que le traitement est prolongé et les doses élevées, enfin, une diminution du débit en sodium. Quant à la delta-cortisone, elle diminue d'une manière globale mais faible les activités sécrétoires de l'estomac.

Ces résultats expérimentaux paraissent paradoxaux et même contradictoires, par comparaison aux résultats rapportés par GRAY (64) chez l'homme. Pour cet auteur, la delta-cortisone possède une action sécrétrice marquée, s'extériorisant par une augmentation de la concentration chlorhydro-peptique, mais il ne note pas d'augmentation du volume de la sécrétion gastrique.

Il semble donc difficile d'attribuer un rôle pathogénique à ces modifications sécrétoires que provoquent les corticoïdes sur l'estomac.

Signalons les intéressantes constatations de PIRLO (101) qui étudie l'action de la cortisone et de ses dérivés sur l'activité fonctionnelle de l'estomac, chez des sujets soumis à un traitement prolongé par la prednisone. L'auteur utilise le test d'élimination d'uropepsine avant et après le traitement, ainsi que le dosage des composants acides du suc gastrique. Malgré un traitement poursuivi de 1 à 2 mois, à des doses de 100 à 150 mg, il n'a été constaté aucun trouble clinique gastrique ni aucune variation du test d'élimination de l'uropepsine ou du taux des constituants acides du suc gastrique.

Le mécanisme de ces lésions paraît lié à l'activité anti-inflammatoire de l'hormone ; comme le signale LABRAM (72), la plupart des médicaments à action anti-inflammatoire peuvent être ulcérigènes. Pour les corticoïdes, cette action paraît d'autant plus nette que l'activité anti-inflammatoire est plus marquée. C'est, en effet, la delta-cortisone qui est le dérivé stéroïdien le plus ulcérigène. Mais, en fait, le mécanisme pathogénique exact est encore méconnu.

La diminution du mucus protecteur a été également évoquée, mais il semble difficile d'admettre comme facteur exclusif une insuffisance de la barrière protectrice, car les cellules muco-sécrétantes ne sont pas lésées au cours des traitements cortisoniques.

Les lésions de type infractoïde ont fait évoquer une perturbation neuro-vasculaire.

Signalons, enfin, l'importance accordée au facteur trophique agissant directement sur la cellule, en entraînant une souffrance diffuse de la muqueuse avec éclosion de place en place de lésions focalisées avec ulcérations. C'est peut-être au cours de ce mécanisme que s'associent l'hyperacidité gastrique et la diminution du mucus protecteur.

Mais, en fait, il semble, comme le pensent LEVRAT et LAMBERT (78), que 50 % des accidents digestifs de la

corticothérapie soient dus à la reprise évolutive d'un ulcère préexistant.

C'est dire l'importance des antécédents gastro-duodénaux qui doivent être placés au premier plan. Quand il existe un ulcère ancien ou en évolution, il faut toujours craindre une nouvelle poussée évolutive. De même, l'existence d'antécédents familiaux directs d'ulcère doit être considérée comme la signature possible d'un terrain favorable à l'accident digestif, et c'est ici que l'hormonothérapie doit être considérée comme le premier facteur révélateur d'un terrain ulcéreux latent. Il s'agirait ainsi plus d'un ulcère réveillé que d'un ulcère révélé.

Signalons, enfin, l'importance accordée à la dose et à la durée du traitement. Si les doses fortes au cours de traitements prolongés semblent favoriser l'ulcérogénèse, ceci n'est absolument pas constant et l'on a pu signaler des accidents après une première prise de quelques milligrammes de cortancyl. Le mode d'administration du produit n'interviendrait en aucune façon et des accidents peuvent se voir aussi bien après administration parentérale qu'après ingestion *per os*.

c) *Fréquence des accidents digestifs :*

1) *Chez les non cirrhotiques :*

Pour les pneumologues, qui emploient la delta-cortisone par cures prolongées, en particulier chez les gros asthmatiques, il n'y aurait que des incidents thérapeutiques mineurs au niveau de l'estomac.

Pour les rhumatologues, la conclusion est sensiblement analogue. De Sèze, sur 100 malades traités, ne déplore que cinq fois des brûlures gastriques. Layani aboutit à un chiffre sensiblement plus élevé (10 à 15 %).

Les statistiques américaines sont plus pessimistes et donnent jusqu'à 17,5 % d'accidents digestifs.

Boland (7) nous donne des résultats fort significatifs portant sur l'étude de 141 malades :

— 32 malades sont traités d'emblée par la delta-cortisone de façon prolongée et présentent, alors qu'il n'y avait aucun antécédent digestif suspect, deux ulcères radiologiquement typiques et trois syndromes ulcéreux ;

— 39 malades sont traités initialement par l'hydrocortisone puis, après un intervalle libre, par la delta-cortisone. L'auteur note 6 fois plus de troubles digestifs avec la delta-cortisone qu'avec l'hydrocortisone ;

— 70 malades sont traités par l'hydrocortisone puis immédiatement après par la delta-cortisone : on note la formation de trois ulcères gastriques et de quatre ulcères duodénaux absolument typiques. De plus, on signale 9 fois des brûlures épigastriques. Trois des quatre ulcères duodénaux se sont révélés par des hémorragies massives.

Gray (64), pour sa part, examine 361 dossiers et chiffre le nombre des ulcères à 24, soit 7 %. L'auteur signale que la fréquence de l'ulcère aux Etats-Unis est de 0,15 % à 0,40 %.

Hillemand (69) signale plusieurs hémorragies digestives graves survenant chez des malades atteints de polyarthrite chronique évolutive et traités par la delta-cortisone.

Margolis, sur 20 malades traités par le cortancyl, note une fois un ulcère duodénal et une fois une hématémèse d'origine ulcéreuse.

Bollet et Bunim (8) traitent 18 sujets par le cortancyl et observent trois ulcères duodénaux, soit 16,6 % d'accidents alors que le pourcentage des ulcères spontanés chez les rhumatisants chroniques est de 4,5 %.

Henderson, en 1955, apporte une très importante statistique. Il note 5,3 % d'accidents ulcéreux chez 1 440

patients traités par la cortisone et 5,1 % d'ulcères chez 4 506 malades traités par le cortancyl.

HALSTED, pour sa part, sur 360 malades traités par le cortancyl découvre 11 ulcères duodénaux dont 7 chez des sujets n'ayant aucun passé digestif suspect.

Citons, enfin, DUPUY et BENGUALID (50) qui, tout récemment, ont étudié 17 ulcères créés ou réveillés par le traitement corticoïde.

De l'étude de ces divers chiffres nous pouvons conclure que le risque ulcérigène de la corticothérapie n'est pas à négliger et que toute symptomatologie antérieure évoquant la possibilité d'une lésion gastro-duodénale demande un examen radiologique soigneux de l'estomac et du duodénum. De plus, l'apparition en cours de traitement d'une symptomatologie douloureuse devra faire revoir l'estomac afin d'éviter une poussée ulcéreuse qui conditionnerait de façon formelle l'arrêt du traitement.

2) *Chez les cirrhotiques :*

Comme nous avons pu le voir, la fréquence spontanée de l'ulcère gastrique ou duodénal chez le cirrhotique est particulièrement élevée sans qu'aucun traitement ulcérigène n'ait jamais été entrepris. C'est ce qui explique que les statistiques soient ici plus difficiles à produire et la difficulté d'affirmer l'origine hormonale de l'accident.

En fait, des observations sont rapportées en France par CACHIN (19), LAMBLING (73) ; DEBRAY (46) rapporte un cas d'ulcère duodénal perforé dans le pancréas à la suite d'un traitement par le cortancyl. FRAISSE (58) ne signale aucun trouble, de même que DE GENNES (47) qui traite 30 malades.

CONTE (38) signale des lésions escarrotiques multiples au cours de deux reprises évolutives d'ulcères duodénaux traités par la delta-cortisone, aboutissant à des lésions

ulcéreuses très différentes du véritable ulcère de Cruveilhier ; par contre, les auteurs signalent une observation d'ulcère duodénal qui n'a été en rien influencé par la thérapeutique hormonale.

Cachin et ses collaborateurs (18 et 19) traitent 55 cirrhotiques par la delta-cortisone et notent 7 fois des brûlures gastriques, trois fois des hémorragies digestives dont deux mortelles. De plus, chez 8 sujets morts de coma hépatique, ils ont noté un cas d'ulcération véritable, un cas de gastrite ulcérée, 6 cas de piquetté hémorragique de la muqueuse.

Boquien (10) traite 40 cirrhotiques par la delta-cortisone ; il note 9 cas d'hémorragies digestives dont 5 mortelles et affirme que les lésions ulcéreuses, dans 5 cas certains, pouvaient être attribuées à la métacortandracine.

Rapportons enfin une statistique récente de Paraf (99) portant, pour l'année 1962, sur 130 cirrhotiques. 57 de ces malades ont reçu des corticoïdes et 9 présentèrent des ulcères typiques découverts au cours d'autopsies.

d) *Les manifestations cliniques de l'ulcère de la corticothérapie :*

L'étude des observations rapportées dans la littérature nous apprend que bien que les corticoïdes puissent créer de toutes pièces un ulcère gastro-duodénal, les accidents sont beaucoup plus rares chez les sujets sans antécédent digestif et non traités pour un syndrome digestif que chez les malades traités pour une cirrhose par exemple.

Avec Hillemand (69) nous insisterons sur la fréquence des accidents chez des malades atteints d'un ulcère apparemment guéri, même si la dernière poussée remonte à des années et a même parfois été oubliée par le malade.

a) *Chez des sujets sans passé ulcéreux :*

— Leur traduction clinique et radiologique :

La symptomatologie de l'ulcère de la corticothérapie peut revêtir diverses formes et presque toujours, diffère par bien des aspects de l'habituel tableau bien systématisé de l'ulcère de Cruveilhier.

Les manifestations cliniques peuvent être de faible importance, très atypiques. La latence absolue peut même se rencontrer. Les 3 cas de BOLLET et BUNIM (8) ont été dépistés par un examen radiologique systématique alors que les malades ne présentaient absolument aucun signe et que les radiographies antérieures avaient été absolument normales.

CACHIN (19), DUPUY et BENGUALID (50), HILLEMAND (69), MULLER (92) confirment la fréquence de ces formes muettes particulièrement graves, car méconnues et favorisant de ce fait l'évolution vers des complications qui seules seront révélatrices en l'absence d'un contrôle radiologique systématique en cours de traitement.

Parfois, ce sont des troubles dyspeptiques, assez fréquents, qui attirent l'attention : nausées, gêne épigastrique, sensation de barre abdominale mal définie, vagues malaises, souvent sans rapport avec l'alimentation.

Ces troubles, sans horaire particulier, sans périodicité, capricieux, suivant l'ingestion de la delta-cortisone, ne sont pas de signification univoque mais ont le grand intérêt d'attirer l'attention et de faire suspendre le traitement si une image radiologique de contrôle s'avère suspecte.

DEBRAY et HARDOUIN (46) insistent sur l'atypie des symptômes, l'absence de cédation alimentaire et de régularité horaire.

Parfois, une symptomatologie gastritique sera plus évocatrice ; signalons cependant qu'assez souvent, l'apparition d'une crise ulcéreuse typique permettra un diagnostic précoce.

De toutes façons, quelle que soit la symptomatologie clinique, seule la radiographie permettra d'affirmer un diagnostic d'ulcère, la découverte d'une telle image imposant à coup sûr l'arrêt du traitement.

« L'espect radiologique des ulcères créés par la corticothérapie se distingue essentiellement de celui de l'ulcère spontané par l'absence de toute réaction au voisinage de l'image. La niche, plus partciulièrement lorsqu'elle siège sur le bulbe, est isolée, sans déformation des contours du bulbe, ni spasme, ni œdème périlésionnel. Il faut insister sur le soin avec lequel les examens radiographiques doivent être pratiqués et sur l'utilité de certains clichés en semi-repletion, sous compression prudente et sous nombreuses incidences. »

b) *Chez les malades ulcéreux :*

Il s'agit de cas où la thérapeutique a été prescrite du fait de la gravité de l'affection en cause, malgré la notion d'ulcère connu. Parfois il s'agit simplement d'un ulcère très ancien, cicatrisé et oublié ou méconnu par le malade. Bien que certains auteurs, comme nous l'avons signalé, aient vu une absence de tout réveil ulcéreux et parfois même une cicatrisation sous corticothérapie, la règle est de craindre de voir rapidement apparaître une poussée ulcéreuse ou une des complications que nous signalons plus bas.

Parfois, l'ulcère initial ne subit aucune modification alors qu'une nouvelle lésion est créée de toute pièce. GRAY (64) décrit au 10e jour d'un traitement qui conduisit à une intervention chirurgicale pour gastrectomie, à côté de la cicatrice non modifiée de l'ancienne lésion, un ulcère aigu, à l'emporte-pièce, sans modification périlésionnalle, c'est-à-dire possédant les caractères des lésions créées par les corticoïdes. COSTE, cité par DUPUY, signale une observation semblable.

Cependant, sur ces terrains ulcéreux, l'évolution de ces ulcères médicamenteux a été semblable à celle de tous les ulcères des corticoïdes.

c) *Complications des ulcères sous corticothérapie :*

1) *Fréquence :*

L'examen des diverses statistiques que nous avons pu retrouver nous permet d'affirmer que les complications de ces ulcères, bien que parfois révélatrices, ne paraissent pas plus fréquentes que celles des ulcères non soumis à l'action des corticoïdes.

Les perforations paraissent rares, bien qu'elles soient signalées au cours de nombreuses observations. En fait, c'est la complication la plus redoutable car souvent peu symptomatique et donc, de diagnostic souvent tardif.

Enfin, les hémorragies ulcéreuses ne paraissent pas plus fréquentes chez les cirrhotiques traités que chez les cirrhotiques non traités.

VACHON note 54,8 % d'hémorragies digestives chez les sujets non traités et seulement 16,3 % chez les sujets traités par la delta-cortisone.

Pour CAROLI, la proportion des accidents hémorragiques serait de l'ordre de 10 %, identique chez les cirrhotiques traités et non traités. C'est également l'avis de CACHIN.

Il est difficile de rapporter ces accidents à la delta-cortisone, vu le nombre et la fréquence des hémorragies digestives au cours des cirrhoses non traitées (varices œsophagiennes, troubles de la crase sanguine, etc.) sans mise en évidence d'images radiologiques ou nécropsiques d'ulcère.

Il apparaît donc que ces chiffres sont moins significatifs que ceux rapportés chez les non-cirrhotiques.

Comme nous l'avons vu, 10 à 15 % des cirrhotiques présentent un ulcère latent et la thérapeutique ne fait souvent que réveiller ou compliquer une lésion ancienne. La responsabilité de l'hormone ne sera donc que relative. Il faut aussi signaler que certains auteurs (GRAY, HIBLISH, CONTE, COSTE) ont eu le privilège de suivre des sujets porteurs d'ulcères du bulbe et néanmoins traités par un corticoïde, qui restaient indifférents ; ceci a pu être vérifié au cours d'interventions. Les auteurs ont pu également remarquer la latence possible d'un ulcère ancien alors que se développait sous corticothérapie un ulcère de la petite courbure et la nouvelle lésion était identique au point de vue clinique, radiologique, anatomique, évolutif, à l'ulcère de la corticothérapie développé chez des sujets antérieurement indemnes.

2) *Nature des complications :*

Il nous faut insister sur leur gravité et leur relative fréquence. Brutales, imprévisibles, trompeuses, hémorragies et perforations peuvent entraîner la mort.

Les hémorragies consistent en hématémèses ou moelénas, souvent dramatiques mais rarement mortelles d'emblée, bien que des cas aient été rapportés : BOLAND (7), DUPUY (50), CACHIN (19), DEBRAY (46).

Parfois précédées d'une symptomatologie clinique nette, elles sont souvent inopinées et devant l'absence de tout signe objectif, seule une image radiologique permettra d'affirmer avec certitude l'origine ulcéreuse de l'hémorragie. Mais la radiologie peut rester négative et poser alors le problème de l'ulcère aigu hémorragique.

Le problème peut être particulièrement difficile chez le cirrhotique ; les hémorragies digestives sont ici particulièrement fréquentes et de causes variées : varices œsophagiennes, fréquemment hémorragiques, troubles de la coagulation d'origine hépatique, etc.

En l'absence de symptomatologie douloureuse et de preuve radiologique, devant l'intérêt considérable de la corticothérapie chez le cirrhotique, le traitement pourra être poursuivi mais au prix d'une surveillance très soigneuse du malade : nouvel examen radiologique au moindre doute.

Quant à la perforation, c'est la modalité la plus redoutable des complications. Elle peut être brutale, constituant la première manifestation de cet ulcère créé ou réveillé par le traitement. La symptomatologie de cette perforation est parfois typique, caractéristique, la contracture pouvant parfois être retardée (trois fois sur les 15 cas de SAKKA (107) ; mais parfois la perforation et par suite la péritonite peuvent être atypiques, masquées par les effets généraux de l'hormonothérapie : la douleur est discrète, la défense n'est pas nette et l'on risque de se laisser abuser par le bien-être apparent du malade, lié à l'action euphorisante du corticoïde. Cette forme a pu tromper dans de nombreux cas et aboutir inexorablement à la mort.

C'est la gravité de cette perforation qui fera toujours redouter un accident digestif au cours de la corticothérapie.

3) *Evolution des ulcères sous corticothérapie :*

Une étude de l'évolution de ces ulcères des corticoïdes a été rapportée récemment par DUPUY et BENGUALID (50) : « Hormis les cas où la mort survient du fait d'une complication immédiate, cette évolution se fait vers la disparition rapide de tout symptôme, disparition qui s'est maintenue le long de nombreuses années. Cliniquement, la symptomatologie digestive régresse dès l'arrêt de l'hormonothérapie, arrêt motivé par la découverte de l'ulcère. L'administration du traitement antiulcéreux et de pansements gastriques peut parfois hâter cette régression mais ce n'est pas là une condition nécessaire. Radiologiquement, la niche cesse d'être visible

dans des délais très brefs sans laisser de déformation résiduelle et la morphologie gastro-duodénale reprend un aspect normal. Enfin, dernière particularité de l'évolution de ces ulcères, il n'y a pas de récidive, même parfois lors d'une reprise de la corticothérapie ».

III. — L'attitude pratique

Le diagnostic de cirrhose éthylique établi de façon formelle, se pose la question de la conduite thérapeutique. Nous avons vu que le traitement majeur consistait en une cure de delta-cortisone : nous avons pu voir également que l'ulcère gastro-duodénal représentait une contre-indication formelle à cette thérapeutique.

C'est dans la hantise de cette association qu'il faudra envisager la conduite à tenir afin de dépister à temps l'ulcération et d'éviter une poussée évolutive.

C'est par un interrogatoire soigneux du malade qu'il faut entreprendre le bilan digestif ; il faut rechercher tout d'abord les antécédents douloureux abdominaux et plus particulièrement épigastriques, un rythme ou une périodicité des douleurs, l'influence de l'alimentation, en ayant toujours à l'esprit la fréquente gastrite associée à la cirrhose. De plus, l'interrogatoire doit rechercher des antécédents familiaux pour éliminer le terrain ulcéreux toujours possible ; celui-ci fera craindre, en l'absence de tout autre signe, la possibilité d'un ulcère latent pouvant être réveillé par la delta-cortisone ; de même, il faut rechercher les autres antécédents pathologiques et leurs traitements afin d'éliminer une lésion gastrique ou duodénale d'origine médicamenteuse que la corticothérapie ferait évoluer.

Cependant, l'absence de tout signe clinique d'ulcère ne permet pas d'éliminer de façon formelle l'association à la cirrhose.

Nous pensons qu'un transit gastro-duodénal soigneux et systématique doit être réalisé chez tout cirrhotique avant d'entreprendre la thérapeutique. Il faut utiliser une technique parfaite et d'excellents clichés avant tout traitement cortisonique d'une cirrhose en rétention hydrochlorurée. On évite ainsi les très graves complications que l'on a pu observer au cours de telles thérapeutiques si l'ulcère reste méconnu. Ceci ressort, par exemple, de l'observation rapportée par GADRAT et QUERCY (59) qui notent une perforation gastrique mortelle au 5e jour d'un traitement par la delta-cortisone d'un cirrhotique chez lequel l'ulcère n'avait pas été soupçonné et chez lequel aucun transit gastro-duodénal n'avait pas été pratiqué.

Nous voulons insister sur la nécessité absolue du transit gastro-duodénal chez tout cirrhotique même si cliniquement l'on peut nier la présence de toute lésion. Cette technique nous a permis la découverte fortuite de deux associations. On a pu ainsi éviter d'entreprendre toute thérapeutique agressive de l'ulcus. Certes, souvent, le transit gastro-duodénal n'entraîne la découverte que de banales varices œsophagiennes ou gastriques, de signes radiologiques de gastrite ; mais, parfois, on peut avoir la chance de découvrir un ulcère gastro-duodénal radiologiquement visible. Si les varices ou la gastrite ne sont pas une contre-indication à l'emploi des corticoïdes, l'ulcère est une contre-indication formelle. Signalons que des vérifications histologiques ont montré que les ulcères des cirrhotiques étaient constitués par des modifications anatomiques absolument identiques aux lésions de l'ulcère de Cruveilhier. Les vérifications anatomiques et les contrôles radiologiques ont permis de montrer que l'ulcère du cirrhotique est plus souvent duodénal que gastrique. Il semble que cette notion, bien qu'elle ne soit pas retrouvée par tous les auteurs, réflète la majorité des statistiques mondiales.

Auteurs	*Ulcus duodénal*	*Ulcus gastrique*
Asp et Upmark	2	7
Pollard	9	1
Palmer et Bierck	15	7
Swisher	51	7
Goldbloom	40	22
Potet	12	11
Caroli	10	18

Pour notre part, chez nos quatre ulcéreux cirrhotiques nous avons noté : deux ulcus bulbaires et deux ulcères de la petite courbure gastrique. On peut conclure de ces statistiques, en réunissant les chiffres des divers auteurs, que sur 227 cirrhotiques ulcéreux, on a pu découvrir 142 ulcères duodénaux (soit 62,5 %) et 85 ulcères gastriques (soit 37,5 %).

Ainsi, le diagnostic d'ulcère étant porté chez un cirrhotique, la delta-cortisone ne pourra être employée et il faudra recourir aux autres thérapeutiques symptomatiques de la cirrhose ; quant à l'ulcère, nous verrons plus loin comment le traiter.

Si la clinique et la radiologie permettent d'éliminer un ulcère, la corticothérapie pourra être entreprise sous couvert de pansements gastriques (bismuth, poudres alcalines), car un ulcère peut toujours être passé inaperçu. De toute façon, la prudence s'impose dans tous les cas et la surveillance du malade devra être quotidienne (interrogatoire). En cours de traitement, un nouveau blian radiologique sera utile, au moindre toute, en particulier si une symptomatologie douloureuse apparaissait : si une image suspecte était découverte, il conviendrait de suspendre immédiatement le traitement.

Posons à présent le problème du traitement de l'ulcère associé à la cirrhose.

Si la cirrhose est bien compensée avec bilan fonctionnel hépatique favorable, aux pansements gastriques et aux anti-spasmodiques, il convient d'adjoindre les thérapeutiques de choc (vaccin, peptone, oxyferriscorbone) qui sont habituellement utilisées dans le traitement des ulcères.

Si la cirrhose est décompensée, avec œdèmes et ascite, il semble préférable de se limiter aux pansements gastriques et aux anti-spasmodiques.

Dans l'ensemble, l'évolution des ulcères au cours des cirrhoses paraît favorable, mais parfois l'apparition d'une complication, hémorragique en particulier, peut poser le problème de l'indication chirurgicale.

En théorie, si la cirrhose est bien compensée, la gastrectomie peut être indiquée, surtout en présence d'indications impératives (crainte d'une dégénérescence maligne, hémorragie ulcéreuse grave).

Mais en fait, ces cas mis à part, il semble préférable de rejeter l'intervention, même en présence d'une cirrhose bien tolérée avec état général satisfaisant.

Certes, après préparation soigneuse du malade, l'intervention donne souvent des résultats favorables, mais il faut craindre la possibilité de séquelles graves. C'est, en effet, chez les cirrhotiques gastrectomisés que surviennent au maximum l'amaigrissement, l'asthénie, les troubles dyspeptiques. Aux troubles métaboliques de la cirrhose vient s'ajouter le déséquilibre biologique présent après toutes les gastrectomies. De plus, la persistance possible de l'intoxication alcoolique peut encore aggraver le tableau.

De nombreux auteurs ont signalé l'influence déclenchante qu'exerce la gastrectomie dans la survenue d'accidents graves et ceci de façon très précoce.

La gastrectomie peut précipiter la décompensation, déclencher l'apparition d'accidents neuro-psychiatriques; ce risque étant redoutable, il semble préférable de

s'abstenir en l'absence d'indications impérieuses. Mais le problème majeur est représenté par l'apparition d'hémorragies digestives graves, du fait, comme nous l'avons vu, de la difficulté du diagnostic étiologique exact, en période hémorragique et de la gravité de cette complication.

Ces faits nous montrent bien la difficulté de la conduite à tenir. Pour les auteurs américains, l'intervention serait de règle car, dans la majorité des cas, l'ulcère serait en cause ; pour eux, la gastrectomie d'urgence s'impose si l'hémorragie n'est pas rapidement jugulée.

Pour CACHIN (17), il y aurait intérêt à surseoir à l'intervention : « Chez ces malades aux fonctions hépatiques défaillantes, la brusque réduction de l'apport d'oxygène au foie, conséquence de la perte sanguine, entraîne une insuffisance cellulaire grave, que le moindre choc peut rendre irréversible ».

Pour notre part, il nous semble préférable, avant d'envisager le traitement chirurgical, d'utiliser le traitement habituel des grandes hémorragies : perfusions de sang isogroupe, sédatifs, hémostatiques, etc.

Si la notion de varices œsophagiennes est connue, les auteurs anglo-saxons pratiquent la compression à l'aide d'un ballonnet gonflable. Ce n'est que lorsque l'hémorragie aura été stoppée que l'intérêt d'une intervention chirurgicale sera discuté, intervention dont le but est d'éviter une récidive souvent foudroyante.

Nous pensons que l'intervention ne saurait être envisagée que dans le cas d'une cirrhose bien compensée, pour laquelle la splénoportographie apporte la notion d'une hypertension portale modérée. On peut légitimement penser alors que l'hémorragie est la conséquence de l'évolution de l'ulcère pour son propre compte. Devant la connaissance de la cirrhose, rien ne permettant d'affirmer une aggravation ou une récidive, la gastrectomie pourra être effectuée. Mais il faut ici insister sur la

nécessité d'un sevrage alcoolique total. Si la splénoportographie apporte la notion d'une hypertension portale importante, il semble préférable de rejeter la gastrectomie et d'envisager l'éventualité des anastomoses veineuses.

En fait, ces indications chirurgicales paraissent bien limitées et dans l'association ulcus-cirrhose, le traitement médical, associé au régime diététique (en premier lieu, sevrage alcoolique) doit toujours demeurer au premier plan et ce n'est que lorsque l'indication chirurgicale paraît absolument nécessaire qu'une confrontation médico-chirurgicale conduira à la décision opératoire.

Nous signalerons enfin la conduite à tenir chez un cirrhotique ulcéreux ancien et gastrectomisé. Comme dans le cas habituel, le transit gastro-duodénal réalisé sur le moignon gastrique servira de base aux indications thérapeutiques. En l'absence de toute symptomatologie clinique et d'image suspecte sur le moignon, la corticothérapie pourra être envisagée de plein droit et apporter tous ses avantages au malade.

Conclusion

La corticothérapie est formellement contre-indiquée quand l'ulcère gastro-duodénal et la cirrhose sont associés. Nous insisterons encore sur l'importance du transit gastro-duodénal systématique qui peut déceler une image qui, sans lui, serait passée inaperçue.

L'avenir du malade est très menacé. La corticothérapie est notre meilleure arme pour traiter les cirrhoses; son action anti-inflammatoire, bien qu'hypothétique, est du plus grand intérêt pour l'avenir des cirrhotiques et c'est notre seule possibilité thérapeutique vraiment efficace.

Rien aujourd'hui ne permet d'espérer sauver ces malades dont l'évolution fatale est pratiquement inévitable.

Chapitre III

LE PROBLEME DE LA CORTICOTHERAPIE DES CIRRHOSES AVEC DIABETE

Nous éliminerons volontairement de cette étude le problème de l'hémochromatose.

I. — Association cirrhose-diabète

Les troubles de la glycorégulation sont connus depuis longtemps au cours des affections de la glande hépatique et tout particulièrement au cours des cirrhoses alcooliques du foie.

Depuis les célèbres expériences de Claude Bernard, de nombreux travaux ont insisté sur l'insuffisance de la fonction glycogénique au cours des cirrhoses et ces faits ont été confirmés par les expériences d'hépatectomie.

Il est, en effet, classiqué de découvrir des hypoglycémies au cours des grandes insuffisances hépatiques ainsi qu'une élévation de la tolérance aux hydrates de carbone chez le cirrhotique (Caroli [25]).

Mais on sait aussi que des perturbations peuvent se produire en sens inverse, expliquant l'association du diabète à une cirrhose et l'aggravation de ce diabète lors de l'évolution d'une cirrhose éthylique.

A) *Fréquence de l'association cirrhose-diabète :*

Fiessinger (55) a depuis longtemps signalé l'apparition possible d'un diabète au cours de l'évolution d'une cirrhose. Il s'agit presque toujours d'un diabète sans dénutrition au cours de l'évolution d'une cirrhose hypertrophique pour laquelle l'alcoolisme est souvent en cause. L'auteur distingue trois types de diabète associé à une cirrhose :

— le petit diabète qui est fréquent et n'a pas de signification sérieuse ;
— le grand diabète sans altération importante de l'état général, qui peut précéder la cirrhose, l'accompagner ou bien la suivre. C'est la forme la plus fréquente ;
— le grand diabète avec dénutrition et altération marquée de l'état général qui est beaucoup plus rare.

POLLARD (102) extrait d'une série de 574 cirrhotiques, 201 observations de cirrhoses alcooliques, chez lesquelles il met en évidence 19 fois un diabète, soit 9,5 %. L'auteur signale que les cirrhotiques porteurs d'une pancréatite chronique présentent un diabète de fréquence légèrement supérieure : 12 à 15 %.

MAC DONALD et MALLORY, cités par MOT (93), signalent 11 diabètes sur 201 cirrhoses découvertes à l'autopsie, soit 5 %. MOT rapporte pour sa part, 16 associations sur 107 cirrhoses, soit environ 15 %.

MARTIN et PLANCHU (86) rapportent 8 diabètes gras sur 160 cirrhoses alcooliques.

HED, sur 115 cirrhoses, découvre 26 diabètes. Il s'agissait de 73 hommes (dont 45 alcooliques) chez lesquels l'auteur note 26 % de diabétiques (19 cas). Sur les 42 femmes cirrhotiques, l'auteur ne découvre que deux cirrhoses alcooliques, alors que 7 de ces malades présentent un diabète (16 %). S'appuyant sur ces chiffres, HED fait jouer un rôle capital à l'origine alcoolique et explique ainsi la fréquence plus grande du diabète chez les cirrhotiques masculins (68).

LE BERRE (74) rapporte, dans sa thèse, 15 cas d'associations.

Pour notre part, nous avons pu réunir dans le service 25 cas de cirrhose alcoolique avec diabète, hospitalisés depuis cinq ans. Au cours de cette même période, on a pu compter 175 cirrhoses alcooliques et 620 diabètes ;

nous pouvons donc estimer que 14,8 % des cirrhotiques hospitalisés dans le service présentaient un diabète associé, mais seulement 4,2 % des diabétiques présentaient une cirrhose.

Il semble donc que, si les cirrhotiques présentent avec une fréquence particulière un diabète sucré, la réciproque ne se confirme pas.

Toutes les statistiques concordent et semblent montrer que la cirrhose existe dans les mêmes proportions chez le sujet diabétique que chez le sujet indemne. Une statistique intéressante, rapportée par MOT (93) dans sa thèse, concerne les chiffres de JOSLIN qui, sur 20 000 dossiers de diabétiques, ne découvre que 0,44 % de cirrhoses associées.

Il semble donc que dans le cas où le diabète a précédé la cirrhose, la coexistence des deux affections ne soit qu'une simple coïncidence et qu'il est illusoire de vouloir retrouver une relation nette de cause à effet entre les deux syndromes.

Cependant, comme l'ont pensé DUBARRY et notre maître, le Professeur Ch. DARNAUD, la polydypsie, signe cardinal du diabète, peut favoriser dans un grand nombre de cas l'alcoolisme des diabétiques et il n'est pas rare de rencontrer de gros éthyliques parmi eux. Pour notre part, dans les nombreux dossiers de diabétiques qu'il nous a été donné de consulter, nous avons été frappé par le nombre important des éthyliques, qui, s'ils n'aboutissent pas tous au stade de cirrhose du foie, présentent pour la plupart des signes nets d'intoxication éthylique chronique.

Pour MARTIN et PLANCHU (86), certains faits cliniques semblent illustrer la rencontre des deux affections. Pour ces auteurs, ces malades diabétiques seraient le plus souvent des obèses gros mangeurs dont la « boulimie constitutionnelle » conditionnerait plus des phénomènes de surcharge que l'apparition d'une cirrhose. La cirrhose

ne serait plus au premier plan et c'est le gros foie de ces sujets pléthoriques qui attirerait l'attention à côté de l'obésité et du diabète. Il s'agirait donc d'un diabète gras commun le plus souvent et l'éthylisme serait un facteur surajouté non déterminant. L'existence de la cirrhose associée ne modifierait en aucun point les lois de ce diabète. Celui-ci apparaîtrait ainsi comme une cause favorisante du développement de la cirrhose alcoolique du foie. Enfin, signalons que chez ces malades, l'interrogatoire permet souvent de retrouver une hérédité diabétique plus ou moins nette, l'alcoolisme chronique favorisant l'éclosion du diabète resté latent puis agissant directement sur le foie pour la création d'une cirrhose.

B) *Discussion pathogénique :*

De nombreux facteurs ont été évoqués pour tenter d'expliquer le diabète des cirrhoses ; si le facteur héréditaire est rarement retrouvé, un traitement corticoïde antérieur au long cours pour une toute autre affection est parfois mis en évidence par l'interrogatoire.

En fait, deux mécanismes physio-pathogéniques semblent intervenir, mécanismes vraisemblablement associés et dont le rôle ne semble faire aucun doute.

Nous rejoignons ici les conclusions de Le Berre (74), de Mot (93), de Seiffert (109) dont les travaux sont consacrés à l'étude de ces problèmes. Il s'agit du rôle joué par le foie dans la création du diabète des cirrhoses, mais surtout du rôle des lésions pancréatiques, dont l'étiologie principale semble être l'hypertension portale, responsable notamment de la pancréatite chronique, très fréquente au cours des cirrhoses.

a) *Rôle du foie dans l'étiologie du diabète des cirrhoses :*

On connaît les lésions hépatiques fréquemment rencontrées au cours de tout diabète sucré et dont la

nature anatomo-pathologique a été étudiée par MÉRIEL et DARNAUD (43) et (88) ; on connaît aussi le rôle fondamental du foie dans le métabolisme physiologique des glucides. Il nous faut envisager ici le rôle du foie dans l'étiologie du diabète chez le cirrhotique. La plupart des auteurs pensent que rien ne permet de parler de « diabète hépatique ». Si, dans le diabète des cirrhoses, on peut faire intervenir un trouble de la glycorégulation hépatique, il semble que ce trouble de la glycolyse soit simplement le fait du déficit de la fonction endocrine du pancréas.

Pour FIESSINGER, le rôle du foie par « hyperhépatie » serait indiscutable dans les associations cirrhose-diabète, mais le rôle prépondérant de ce diabète reviendrait au pancréas au niveau duquel, dans tous les cas d'associations, on découvre soit des lésions de sclérose interstitielle pancréatique, soit un pancréas induré et fibreux avec, dans les deux formes, une augmentation du nombre des îlots de Langherans. Ces lésions histologiques semblent à elles seules suffisantes pour expliquer le diabète.

Signalons enfin que pour certains auteurs, les troubles de la glyco-régulation au cours des cirrhoses ne seraient pas possibles sans un certain degré d'altération du pancréas. En fait, on connait la latence clinique des deux affections quand elles sont associées et il est classique de dire que le développement et l'extériorisation clinique de l'une entraîne souvent la latence de l'autre ; ce ne sont souvent que les examens paracliniques, pratiqués de façon systématique au cours d'un bilan pour cirrhose ou pour diabète, qui permettront de mettre en évidence le second trouble.

b) *Rôle du pancréas dans l'étiologie du diabète des cirrhoses :*

Si les lésions que nous venons de décrire peuvent se voir au cours de l'évolution de toute cirrhose portale, elles peuvent aussi se rencontrer dans les cirrhoses de

Laennec et plus souvent encore dans les cirrhoses hypertrophiques. A l'origine de cette sclérose la plupart des auteurs font intervenir le ralentissement de la circulation veineuse dans le système porte, la stase veineuse résultant de l'hypertension portale.

Pour notre part, dans la plupart de nos observations, il s'agissait de formes de cirrhoses alcooliques œdémato-ascitiques avec circulation collatérale abdominale nette, splénomégalie, témoignant sans aucun doute possible de l'hypertension portale.

SEIFFERT (109), basant son argumentation sur 47 observations de coupes histologiques de pancréas au cours de cirrhoses du foie, montre que si la sclérose pancréatique n'est pas proportionnelle à la sévérité de la cirrhose du foie, elle est par contre proportionnelle à la durée et à l'intensité de l'hypertension portale.

Le pancréas serait successivement le siège de processus d'hypérémie veineuse, d'œdème interstitiel, enfin de formation de collagène et de fibrose.

Le terme des lésions serait une véritable « cirrhose du pancréas ».

Certains auteurs ont insisté sur la pathologie parallèle des deux organes responsables (foie et pancréas) et pensent que certains facteurs toxiques : boissons, alcool surtout, léseraient simultanément les deux organes. Pour CHABROL (33), « le foie participe aux lésions d'une maladie, qui, en réalité, atteint primitivement et en même temps que lui les glandes gastro-intestinales, la rate et le pancréas ».

Pour d'autres auteurs, le diabète serait plus fréquent au cours des cirrhoses, chez des sujets porteurs de pancréatites chroniques. PUECH, dès 1934, au 23e congrès de médecine française de Québec, insistait sur la nécessité, chez le cirrhotique diabétique, de rechercher les signes, cliniques et biologiques, de pancréatite chronique.

Les travaux du Professeur Ch. DARNAUD (44) semblent confirmer l'origine pancréatique du diabète chez les cirrhotiques : le diabète est aussi fréquent au cours des pancréatites chroniques sans cirrhose, qu'au cours des pancréatites chroniques avec cirrhose.

c) *Les lésions histologiques du pancréas au cours du diabète des cirrhoses :*

Des travaux récents se sont attachés à étudier le substratum histologique du diabète des cirrhoses au niveau du pancréas endocrine.

Pour CINTI et LUIGI-CIPRIANI (34), il y aurait une prépondérance des cellules alpha par rapport aux cellules béta, surtout en cas d'hypertension portale prolongée.

Ainsi, les cellules alpha sécrétant le glucagon, hormone hyperglycémiante, on expliquerait les troubles du métabolisme glucidique rencontré au cours des cirrhoses par une hypersécrétion du complexe hyperglycémiant, qui deviendrait prépondérant par rapport à la sécrétion d'insuline. Ce trouble, à un stade avancé, aboutirait à la création d'un véritable diabète sucré.

MORETTI (94) retrouve ces modifications histologiques et pense lui aussi que les cellules alpha sont responsables du diabète des cirrhoses, en partie tout au moins, surtout si l'on admet qu'elles sécrétent le glucagon.

Or, FERNER (54) a constaté dans le diabète sucré banal une majoration des cellules alpha et une involution des cellules béta, ce qui tendrait à établir qu'il y aurait prédominance du facteur hyperglycémiant, le glucagon, par dysfonctionnement des îlots de Langherans.

Il semble donc bien que l'on puisse retrouver dans ces modifications histologiques le substratum anatomique du diabète des cirrhoses.

e) *Problème de l'amélioration du diabète sucré par la cirrhose alcoolique :*

Signalons l'observation de PAGLIARDI (97). Il s'agit

d'un homme suivi depuis plusieurs années pour un diabète sucré quand survient une cirrhose alcoolique hypertrophique œdémato-ascitique. On note alors une disparition du tableau diabétique et une normalisation, tout au moins apparente, de la glycémie. L'auteur explique ce phénomène par l'action hypoglycémiante de l'insuffisance hépatique s'opposant à l'action hyperglycémiante de l'insuffisance pancréatique.

Des observations du même ordre sont rapportées par CAROLI (25) qui pense que l'amélioration du diabète n'apparaît qu'à la phase de décompensation de la cirrhose.

JOSLIN a également remarqué ce phénomène. Pour BAUER (5), qui rapporte deux observations, cette amélioration ne se rencontrerait que lors de la phase de décompensation de la cirrhose. Il y aurait alors une atteinte élective de la cellule alpha, véritablement étouffée par la sclérose pancréatique. L'auteur explique ainsi la plus grande tolérance aux glucides et la baisse des besoins en insuline qu'il a observées dans ses deux cas de diabète sucré améliorés par le développement de la cirrhose alcoolique.

En fait, il semble que ces phénomènes paradoxaux soient rarissimes et l'on ne peut en tenir compte dans les cas habituels. Comme l'avait pensé NIGAY (96), nous appuyant sur nos observations personnelles, nous pensons que ces deux affections retentissent fâcheusement l'une sur l'autre. En effet, dans nos observations, nous n'avons jamais noté d'amélioration du diabète par la cirrhose. Si l'on voit parfois une glycémie tendre à se normaliser, il s'agit en réalité d'une amélioration toute relative, car bien souvent cette amélioration correspondant à l'apparition du stade terminal d'une cirrhose alcoolique, stade auquel le malade, amaigri, asthénique, anorexique, s'alimente peu et c'est à cette dénutrition involontaire que doit être attribuée la régularisation ap-

parente, amélioration donc toute relative, de la glycémie. Il nous semble que cette régularisation de la glycémie doit être considérée comme un élément de mauvais pronostic et faire craindre une décompensation terminale proche de la cirrhose.

II. — La corticothérapie et le métabolisme glucidique

L'effet diabétogène des corticoïdes est démontré depuis les travaux de Ingle qui, le premier, a provoqué expérimentalement chez l'animal un diabète sucré par l'injection répétée d'hormone stéroïde. Ces faits ont également été établis chez l'homme par Conn qui observe cliniquement ces phénomènes sur des sujets volontaires.

Si initialement l'expérimentation semblait montrer des caractéristiques particulières à ce diabète : absence d'acidocétose, résistance à l'insuline, nature transitoire de l'affetion créée, l'apparition et l'utilisation de nouveaux stéroïdes de synthèse, delta-cortisone en particulier, a permis de remanier le tableau décrit. En effet, l'acidocétose n'est pas exceptionnelle et la sensibilité à l'insuline ne fait aucun doute.

Cependant, ce diabète ainsi créé est très rare chez le sujet normal et n'est souvent que l'extériorisation d'un diabète resté latent. Conn évalue les accidents à 2 % pour le diabète vrai alors que la simple glycosurie est plus fréquente : 30 % à 40 % d'incidents.

A) *Action des hormones corticosurrénales sur le métabolisme des glucides :*

L'action de ces hormones n'est que le fait de certaines d'entre elles : les 11 oxystéroïdes. De plus, un certain nombre de produits de synthèse ont le même effet sur le métabolisme hydrocarboné : il s'agit en particulier de la delta-cortisone.

Il faut cependant souligner d'emblée que si ces dérivés hormonaux peuvent constituer un diabète expé-

rimental ou thérapeutique, ils sont surtout capables d'aggraver un diabète pancréoprive.

Le mécanisme de l'action diabétogène a donné lieu à de nombreuses recherches, mais demeure encore très obscur et bien controversé.

Il semble bien établi que les stéroïdes entraînent une mobilisation des protides et des lipides vers le foie et une augmentation de la néoglycogénèse d'origine lipidique, mais surtout protidique dans la glande hépatique. Sans insister sur les étapes de cette transformation, signalons que cette néoglycogénèse à partir des lipides se fait surtout par l'intermédiaire du glycérol des graisses neutres. De plus, nombre d'acides aminés sont glucoformateurs par l'intermédiaire d'une désamination aboutissant à l'acide oxaloacétique et à l'acide pyruvique à partir desquels intervient la glycogénèse.

Si le mécanisme exact de cette transformation reste méconnu on sait cependant que l'action est nettement plus importante sur la néoglycogénèse réalisée aux dépens des protides que sur celle réalisée aux dépens des lipides ; celle-ci n'est qu'accessoire.

Ce bref schéma permet de comprendre le mécanisme de l'hyperglycémie, l'augmentation de la concentration hépatique en glycogène, l'hyperazoturie et la balance azotée négative que l'on rencontre au cours du diabète corticoïde.

Mais des travaux récents, utilisant les isotopes et la méthode des bilans, semblent montrer que ce mécanisme est insuffisant pour expliquer l'importance de l'hyperglycémie et la glycosurie. Les corticoïdes sembleraient diminuer la diffusion du glucose dans les tissus et entraîneraient une diminution de son utilisation tissulaire. De plus, la glycosurie semblerait être une conséquence de l'augmentation de la filtration glomérulaire du glucose au niveau du rein sans augmentation de sa réabsorption.

Ainsi, le mécanisme d'action diabétogène des corticoïdes serait double : il y aurait à la fois augmentation de la glycogénèse et diminution de l'utilisation du glucose.

Ces hypothèses font actuellement l'objet de travaux très poussés, mais rien ne permet d'affirmer leur exactitude pour l'instant. Un seul fait reste acquis : la néoglycogénèse.

L'hyperglycogénopexie hépatique peut d'ailleurs être montrée par l'étude de ponctions biopsies du foie.

B) *Les caractéristiques du diabète corticoïde :*

Cet accident est connu en clinique humaine depuis l'introduction en thérapeutique des dérivés cortisoniques mais sa fréquence est faible (2 % à 5 % selon les auteurs), compte tenu de l'extraordinaire fréquence de l'utilisation des corticoïdes en thérapeutique courante.

Ce diabète reste souvent latent et serait souvent méconnu, ce qui pourrait expliquer la fréquence aussi minime du trouble. En fait, le diagnostic n'est souvent amené que par l'étude de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, faite de façon systématique.

Parfois, la glycémie apparaît nettement élevée à jeun et la glycosurie est plus ou moins nette.

Ailleurs, la polyurie d'apparition récente attire l'attention et peut amener à découvrir une glycosurie isolée sans hyperglycémie. C'est dans ces cas que les auteurs invoquent une diminution du seuil de l'élimination urinaire du glucose entraînant une augmentation de la filtration glomérulaire.

Le plus souvent, ce diabète reste d'intensité moyenne. Les cas où le diabète est intense, nécessitant une thérapeutique insulinique à des doses élévées, sont exceptionnels.

Signalons enfin que la tendance à l'acidose est possible mais reste d'exception.

L'évolution de ce diabète est, elle aussi, particulière. Le plus souvent, la suspension de l'hormonothérapie fait régresser ce diabète mais une glycosurie résiduelle peut persister plus ou moins longtemps. En cas de poursuite du traitement, le diabète peut devenir définitif et même nécessiter un traitement anti-diabétique continu au même titre que le diabète sucré banal.

Le problème qui se pose est de connaître l'origine exacte de ce diabète sucré, car sa survenue sous corticothérapie pose un problème entre diabète provoqué et diabète extériorisé ou révélé.

Le même problème se pose lors de la persistance du syndrome après arrêt du traitement. On sait, en effet, que chez un diabétique connu, l'administration de corticoïdes accentue toujours l'hyperglycémie. En cas de diabète latent, de paradiabète que confirme l'hyperglycémie provoquée, ceux-ci sont extériorisés et le syndrome devient alors évident.

Ces faits ne doivent toutefois pas amener à interrompre le traitement quand celui-ci se révèle nécessaire, en particulier au cours du traitement des cirrhoses œdémato-ascitiques, car ce diabète créé est sensible à la thérapeutique hypoglycémiante. Cependant, il faudra surveiller soigneusement la glycémie, la glycosurie, la cétonurie de ces sujets, de façon à pouvoir à tout moment adapter le traitement anti-diabétique selon les variations de la glycémie.

C) *Les troubles de la glycorégulation au cours des cirrhoses traitées par la delta-cortisone :*

Si les troubles que nous venons de décrire apparaissent rares chez les sujets banaux, il en est tout autrement des malades hépatiques, cirrhotiques tout particulièrement.

Nous avons vu d'autre part que le diabète est assez fréquemment associé à la cirrhose (10 % de cas en

moyenne) et de nombreuses observations rapportent la fréquence et la gravité des troubles de la glycorégulation des cirrhotiques soumis au traitement corticoïde. Il en découle une incidence pratique simple puisque l'on connaît l'importance fondamentale de la corticothérapie dans les cirrhoses, à savoir un bilan diabétique soigneux : glycémie, glycosurie et même parfois hyperglycémie provoquée des cirrhotiques suspects afin de dépister avant même son installation l'incident toujours possible.

DUPUY (49) rapporte 20 observations d'accidents diabétiques chez des sujets absolument indemnes avant le traitement, chez des cirrhotiques traités par l'administration quotidienne de 30 mg de cortancyl. Il note 12 cas de glycosurie simple massive avec glycémies normales, même basses. Il signale des clochers d'hyperglycémie au moment de l'installation de la glycosurie et lors de l'interruption du traitement. Dans ces 12 cas, l'hyperglycémie provoquée était normale et la réaction insulinique bonne. Par ailleurs, dans 6 cas est apparu un diabète aigu, de survenue brusque, se prolongeant quelques semaines à quelques mois, pour disparaître ensuite. Ce diabète avait toutes les caractéristiques du diabète sucré banal. Enfin, l'auteur rapporte deux cas de diabète sucré vrai, révélés par l'hormonothérapie et d'installation définitive, sensibles au traitement par l'insuline et qui ont nécessité une thérapeutique hypoglycémiante continue définitive.

Pour DUPUY, dans 2 % des cirrhoses un diabète vrai peut apparaître sous corticothérapie.

CONTE (40) signale avoir noté une glycosurie chez 6 de ses 40 cirrhotiques traités, avec aggravation du diabète préexistant dans 2 cas.

VIGNON (124) pense que la fréquence des incidents thérapeutiques est plus élevée, mais souvent l'incident reste latent et ignoré. Pour lui, le diabète ne serait décelable que par des modifications anormales de la flèche d'hyperglycémie provoquée.

Mais on sait aujourd'hui que chez le cirrhotique banal, les troubles de la glycorégulation sont presque toujours présents et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et celle d'hypoglycémie paraissent perturbées avant même la corticothérapie.

Pour TRAISSAC (115) il faudra essentiellement tenir compte des anomalies de ces épreuves.

Pour LAYANI, il s'agirait plus d'un incident que d'un accident et dans 8 cas sur 10 il s'extérioriserait par une simple glycosurie transitoire qui disparaîtrait à l'arrêt du traitement. CACHIN (18) retrouve ces glycosuries isolées chez 4 des 60 cirrhotiques qu'il traite. VESIN (121) signale 2 cas de paradiabète extériorisés par la delta-cortisone.

Quant aux cirrhotiques diabétiques, le traitement aboutit toujours à une élévation de la glycémie et de la glycosurie antérieures, comme c'est la règle au cours du diabète sucré banal. Cette aggravation sera traitée comme celle du diabète habituel.

Pour notre part, chez tous nos malades, nous avons observé une aggravation de leur diabète, aggravation plus ou moins nette, plus ou moins grave, plus ou moins facile à réduire et qui a parfois conduit à reconsidérer le problème de la corticothérapie.

Mais, en fait, ce diabète ayant les mêmes caractères, cliniques et biologiques, que le diabète sucré banal, il sera le plus souvent facile à équilibrer et la delta-cortisone, d'un intérêt fondamental pour le pronostic évolutif de la cirrhose, pourra être poursuivie.

D) *Observations personnelles :*

Nous avons dégagé de nos 25 cas d'associations, 12 observations qui nous paraissent intéressantes. Dans tous les cas, la delta-cortisone a été utilisée et nous a permis d'étudier son influence sur l'évolution du diabète.

Observation n° 1

Mme Bay..., 59 ans.

— Cirrhose éthylique œdémato-ascitique, évoluant depuis 1952, pour laquelle le diagnostic fut confirmé en 1957 par une P B F et un bilan hépatique (Gros 1, Hanger +++, rapport sérine globuline 0,5; taux de prothrombine 40 %).

— Diabète découvert en 1953, de symptomatologie clinique typique avec glycémies à 3 g 50 - 4 g. L'équilibration fut obtenue avec l'insuline (40 U/j).

En résumé :

Cirrhose alcoolique décompensée chez un diabétique. En 1962, un traitement par la delta-cortisone fut entrepris à l'occasion d'une nouvelle poussée œdémato-ascitique (10 mg/j).

Le diabète n'a pas été influencé par le traitement et la dose d'insuline ne fut pas modifiée.

Observation n° 2

M. Bor..., 56 ans.

— Diabète pléthorique diagnostiqué en 1961, à l'occasion d'un bilan systématique chez un obèse (110 kg). Le diabète ne put être équilibré que par l'insuline (60 U/j), malgré un amaigrissement de 30 kg.

— Cirrhose éthylique décompensée, évoluant depuis 1962, avec bilan hépatique fortement perturbé (Hanger +++, Mac Lagan 49 d vernes, Popper 29 d° V, taux de prothrombine 55 %) et confirmée par PBF : cirrhose annulaire avec nodules parenchymateux et travées fibreuses.

En résumé :

Décompensation d'une cirrhose chez un diabétique.

Une tentative de traitement par la delta-cortisone (15 mg/j) entraîne une reprise de la diurèse et une fonte de l'ascite, sans que le diabète soit influencé.

Observation n° 3

M. Cha..., 56 ans.

— Diabète découvert en 1956, chez un éthylique, à l'occasion d'un épisode asthénique, traité par l'insuline, puis par les sulfamides.

— Cirrhose diagnostiquée en 1957, au cours d'une hospitalisation pour insulino-résistance et amaigrissement. La PBF avait confirmé l'existence d'une cirrhose avec important morcellement du parenchyme, stéatose, inflammation du tissu conjonctif. Le bilan hépatique était peu perturbé.

— En février 1960, à l'occasion d'une décompensation de la cirrhose, un traitement par le cortancyl (20 mmg/j) est entrepris. On note une amélioration de la cirrhose mais,

parallèlement, les glycémies s'élèvent : 2 g 30, puis 3 g 40 et l'équilibre n'est obtenu que par l'utilisation de 35 U/j d'insuline ramenant la glycémie à 1,40 g/l.

Observation n° 4

M. Cou..., 66 ans.

Diabète pléthorique découvert, chez un éthylique avéré, en 1960, à l'occasion d'un examen urinaire systématique.

Le diabète avait été facilement équilibré par le régime et les sulfamides (glycémies 1,20 g).

— En 1963, apparition d'une hépatomégalie, d'une lame d'ascite, d'œdèmes des membres inférieurs. La T A était à 19/10. L'E C G révélait une fibrillation auriculaire, mais le bilan cardiovasculaire était par ailleurs normal. On notait de plus un bilan hépatique très perturbé (Hanger +++, Mac Lagan 30 dV, Gros 1, 4, protides à 60 g/1).

Par crainte d'une stase hépatique, la PBF ne fut pas réalisée, mais le contexte clinique évoquait une cirrhose alcoolique.

Un traitement par le cortancyl (20 mg/j) est instauré et n'entraîne aucune modification de l'équilibre du diabète.

Observation n° 5

M. Lab..., 65 ans.

— Diabète découvert en 1939, équilibré par une injection quotidienne de 40 U d'insuline.

— Cirrhose alcoolique diagnostiquée en 1963, à l'occasion d'un bilan général : épreuves hépatiques perturbées (Mac Lagan 40 d vernes, Hanger +, BSP 26 %), PBF en faveur d'une cirrhose avec stéatose.

Le diabète reste équilibré, malgré un traitement corticoïde, après suppression de l'insuline et passage aux sulfamides hypoglycémiants associés au régime hypocalorique hyperprotidique.

Oservation n° 6

M. Mas..., 69 ans.

— Cirrhose éthylique découverte en 1952, confirmée par PBF et ayant subi plusieurs cures de cortancyl.

— En février 1963, nouvelle poussée œdémato-ascitique sévère avec signes hémorragiques. Un examen systématique des urines entraîne la découverte d'un diabète méconnu (bénédict brique, glycémies 2,5 — 3,9) facilement équilibré par la thérapeutique orale.

En résumé :

Diabète découvert 11 ans après l'apparition d'une cirrhose ascitique.

Un traitement oral du diabète par les sulfamides est entrepris et le malade continue à recevoir du cortancyl (25 mmg/j). La diurèse s'accentue, mais le diabète, qui avait pu être équilibré, devient instable, nécessitant la réduction des doses de cortancyl (10 mmg/j).

Par la suite, plusieurs hospitalisations pour nouvelles poussées œdémato-ascitiques ; le diabète reste équilibré, malgré le cortancyl, à condition d'adapter la médication anti-diabétique aux doses de cortancyl ingérées.

Observation n° 7

M. Pel..., 59 ans.

— Diabète pléthorique découvert en 1956 et traité par le glucidoral associé au régime hypocalorique.

— Plusieurs hématémèses depuis 1962.

— Ethylisme chronique .

Hospitalisation en novembre 1963 pour une nouvelle hémorragie (le malade n'a jamais reçu de corticoïdes).

— Diabète instable : bénédict rouge, glycémie : 3,5 g. Le bilan cardio-vasculaire et pulmonaire est négatif.

— Au point de vue digestif, si l'examen clinique est négatif, le bilan fonctionnel hépatique est perturbé (Hanger +, Mac Lagan 16 d vernes, Gros 1,8 - BSP 28 %, protides 59 g/l, taux de prothrombine à 60 %); la PBF affirme la cirrhose.

Un transit gastro-duodénal à la recherche de l'étiologie des hématémèses découvre simplement la présence de volumineuses varices œsophagiennes.

En résumé :

Cirrhose du foie, non décompensée chez un diabétique pléthorique.

Le diabète est équilibré par un régime restrictif.

On traite le malade par des facteurs lipotropes associés au cortancyl 15 mmg/j. Malgré les corticoïdes, le diabète reste équilibré sans que l'utilisation de médications hypoglycémiantes soit nécessaire.

Observation n° 8

M. Per..., 63 ans.

— Diabète découvert en 1950 et traité par le régime.

— Hospitalisation en 1960 pour poussée œdémato-ascitique chez un éthylique avéré. La PBF confirme une cirrhose annulaire. Le diabète est mal équilibré (bénédict vert, glycémies 1,80 - 2,25) mais le régime est mal suivi et l'éthylisme important. De plus, dysurie (750 cc/jj).

En résumé :

Poussée cirrhotique chez un diabétique.

Le diabète est équilibré par un régime à 1800 calories associé à 15 unités d'insuline. Après vérification radiologique de l'intégrité gastro-duodénale, le malade est mis sous cortancyl (10 mmg/j).

La diurèse reprend, l'ascite s'évacue. Malgré le cortancyl, le diabète reste équilibré et, au bout de quelques jours, on est conduit à diminuer les doses d'insuline.

OBSERVATION N° 9

M. Pil..., 63 ans.

Diabète découvert en 1939 et traité à l'insuline ; le régime n'est jamais observé.

— Hospitalisation en 1957 pour gangrène diabétique chez un éthylique chronique (3 l vin par jour) qui présente depuis un mois une ascite volumineuse avec dysurie (500 cc/j).

Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont perturbées (Hanger ++, Mac Lagan 28 d vernes, BSP 32 %, taux de prothrombine 60 %) ; la PBF confirme la cirrhose ; un transit gastro-duodénal se révèle normal. Le bilan du diabète est le suivant : bénédict brique, glycémies : 1,9 - 2,5).

En résumé :

Cirrhose œdémato-ascitique chez un diabétique.

Le malade est mis au cortancyl (20 mmg/j).

La diurèse reprend, les œdèmes s'amenuisent, mais le diabète s'aggrave et il est nécessaire de réajuster la dose d'insuline ; ainsi, le diabète est facilement rééquilibré.

OBSERVATION N° 10

M^me^ Re..., 65 ans.

— Ethylique ancienne présentant une cirrhose avec ascite depuis un mois environ, avec hémorragies hémorroïdaires et œdèmes des membres inférieurs.

— Hospitalisation en novembre 1959 ; l'ascite est volumineuse, la circulation collatérale nette ; le bilan fonctionnel hépatique est très perturbé (Gros 1,1 ; Hanger +++, Mac Lagan 19 d vernes, BSP : 30 %, rapport serine globuline à 0,7). Le taux de prothrombine, toujours inférieur à 50 %, n'a pas permis de PBF.

Un bilan urinaire systématique découvre un bénédict vert et les glycémies se révèlent élevées (1 g 75).

Un transit gastro-duodénal ne révèle que des images de gastrite.

En résumé :

Petit diabète latent découvert au cours de l'évolution d'une cirrhose éthylique.

Un traitement par un régime hyperprotidique et restrictif en glucides est associé au cortancyl (20 mmg/j). La diurèse devient satisfaisante; l'ascite et les œdèmes disparaissent ; on ne note pas de poussée diabétique.

Observation n° 11

M. Roq..., 56 ans.

Ethylisme chronique.

— Hospitalisation en 1957 pour poussée œdémato-ascitique avec signes d'hypertension portale, ictère, dysurie (500 cc/j),

Le bilan fonctionnel hépatique est le suivant : Gros 0,7 ; Hanger +++ ; Mac Lagan 29 d vernes ; BSP 20 % ; rapport sérine globuline à 0,4.

Le taux de prothrombine demeurant toujours inférieur à 50 % et du fait des troubles persistants de la crase sanguine, on n'a pas pu réaliser une PBF.

L'examen systématique des urines révèle un petit diabète latent. Les glycémies sont à 1,80 - 2,40).

En résumé :

Petit diabète découvert à l'occasion d'une poussée de décompensation de la cirrhose, équilibré par 20 unités d'insuline.

La diurèse restant basse, un traitement par le cortancyl (25 mg/j) est entrepris ; si la diurèse reprend et l'ascite régresse, le diabète s'aggrave (glycémie 2,60) et l'on est obligé d'augmenter les doses d'insuline. L'ascite évacuée, on diminue les doses de cortancyl ; la diurèse persiste et l'on est amené à diminuer les doses d'insuline.

Observation n° 12

M. Vil..., 58 ans.

— Ethylisme chronique (plus de 4 l vin par jour) chez un tuberculeux pulmonaire non traité (bascilloscopies positives, lésions tuberculeuses sur le cliché pulmonaire).

Hospitalisation en juillet 1963 pour cirrhose éthylique avec troubles du comportement et agitation psychomotrice.

Dans le service la PBF n'a pu être effectuée en raison de l'abaissement persistant du taux de prothrombine aux alentours de 55 % ; néanmoins, le diagnostic de cirrhose éthylique est évident du fait des antécédents alcooliques, d'une poussée ictéro-œdémato-ascitique, des altérations des fonctions hépatiques (Gros : 1,30 ; Hanger +++ ; Mac Lagan 93 d vernes), de l'inversion du rapport sérine globuline à 0,7, d'une diurèse basse à 500 cc/j, d'un liquide d'ascite rivalta négatif.

A l'examen systématique des urines, on découvre un bénédict jaune et les glycémies se révèlent élevées : 1,85 - 2 g.

Le transit gastro-duodénal révèle l'existence de volumineuses varices œsophagiennes.

En résumé :

Diabète pléthorique (sujet de 87 kg pour une taille de 1 m 63) associé à une cirrhose éthylique décompensée.

L'équilibration du diabète est réalisée tout d'abord (sulfamides hypoglycémiants, régime hyperprotidique hypoglucidique). La diurèse est ensuite provoquée par le diurilix puis un traitement corticoïde est envisagé : cortancyl 15 mgr/j. Dès le 7° jour, le diabète s'aggrave (glycosurie à 14 gr/l, glycémie 3,40) ; parallèlement, la diurèse diminue et l'ascite devient de plus en plus volumineuse. Une tentative par la triamcinolone, après arrêt du cortancyl n'entraîne aucune amélioration du syndrome œdémateux et le diabète demeure instable malgré un traitement antidiabétique renforcé.

Il semble que l'on puisse conclure de ces quelques observations que dans la majorité des cas, la corticothérapie est bien tolérée par les diabétiques. Certes, on a vu parfois une légère élévation des glycémies après quelques jours de traitement par la delta-cortisone, mais, le plus souvent, cette très discrète aggravation a été facilement réduite par l'adaptation de la thérapeutique antidiabétique.

Dans une seule de nos observations (obs. n° 12), le diabète n'a pu être équilibré tant que le malade a été maintenu sous corticothérapie ; il s'agissait d'un cas particulièrement grave de cirrhose.

III. — L'attitude pratique

Comme nous avons pu le voir, l'administration de corticoïdes peut provoquer le développement d'un diabète sucré. De plus, dans l'association cirrhose-diabète, les corticoïdes peuvent être responsables d'une majoration, parfois très importante, du diabète.

Pour certains auteurs, Cachin (15) en particulier, le diabète constitue une contre-indication formelle à toute corticothérapie. Pour cet auteur, chez les cirrhotiques-diabétiques, on a pu assister à des aggravations très sérieuses, non réversibles à l'arrêt de la corticothérapie

et l'équilibration du diabète n'a pu être obtenue que grâce à des doses d'insuline bien supérieures à celles qui étaient efficaces initialement, LEVRAT et LAMBERT (78) signalent également de telles observations.

En fait, il semble qu'il n'en soit rien et que le diabète ne constitue pas une contre-indication formelle à la corticothérapie. Pour VESIN et CATTAN (122), en associant un régime restrictif hydrocarboné, de l'insuline ou des sulfamides hypoglycémiants, on peut bénéficier de l'action souvent « favorable et irremplaçable des glucocorticoïdes ». Nous basant sur l'expérience que nous avons pu obtenir dans le service, nous nous alignons de façon absolue sur ces principes.

Mais, en pratique, il faut surtout insister sur les états prédiabétiques fréquents chez les cirrhotiques et qu'il conviendra de reconnaître avant même la thérapeutique. C'est insister sur l'intérêt de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée qui, réserves étant faites pour les modifications de ces épreuves, habituelles au cours de toute cirrhose, permettront de dépister de tels états. Par l'administration de corticoïdes à de tels malades, on déclenchera presque inévitablement une poussée diabétique. C'est également dire l'intérêt d'un interrogatoire soigneux à la recherche des antécédents familiaux diabétiques et des examens systématiques des urines de tout cirrhotique avant la mise en œuvre d'une thérapeutique aggressive.

Doit-on considérer ces états comme des contre-indications ?

Nous pensons que l'on ne peut, sous aucun prétexte, refuser à ces malades la thérapeutique corticosurrénale qui représente une assurance à peu près certaine d'amélioration de leur cirrhose.

Par une surveillance soigneuse du diabète (glycosurie quotidienne, glycémies bi-hebdomadaires) on saura

adapter la thérapeutique hypoglycémiante (insuline ou sulfamide). Cette surveillance permettra d'éviter tout accident du diabète.

Il reste cependant indéniable que certains malades échappent au contrôle thérapeutique. Chez ces sujets, connaissant la réversibilité de l'aggravation du diabète à la cessation de la corticothérapie, on sera toujours à temps de suspendre le traitement : dans ces cas, on voit presque toujours, en quelques jours, les glycémies revenir à leur taux primitif. Chez ces malades, on est dans l'obligation de renoncer aux corticoïdes et de se contenter des diurétiques à action anti-aldostérone et éventuellement aux ponctions d'ascite pour les soulager.

En fait, le pronstic vital dépend non du diabète, mais de la cirrhose. C'est d'elle qu'il faut s'occuper en priorité, car elle conditionne l'avenir lointain du malade.

Conclusion

Le diabète ne constitue qu'une contre-indication relative à la corticothérapie. Il faut savoir ne pas négliger la possibilité de diabètes latents, leur connaissance précoce permettant d'adapter la thérapeutique et d'éviter le plus souvent la survenue d'accidents graves, tout en préservant au maximum les chances d'amélioration de la cirrhose.

Il semble cependant, d'après les résultats récents, qu'il soit préférable d'utiliser les dérivés fluores et méthyles dont le pouvoir diabétogène paraît réduit.

CONCLUSIONS

1. — La coexistence d'un ulcère gastrique ou duodénal et d'une cirrhose alcoolique n'est pas une éventualité rare (10 à 15 %).

2. — Cette fréquence, exceptionnellement élevée, a conduit à rechercher une relation de cause à effet entre les deux affections ; nous avons insisté sur le rôle de l'hypertension portale.

3. — La symptomatologie clinique, atypique, fruste, explique la fréquente latence. C'est dire l'intérêt fondamental du transit gastro-duodénal systématique chez tout cirrhotique avant la mise en œuvre de la corticothérapie, thérapeutique majeure de la cirrhose alcoolique (propriétés anti-inflammatoire et diurétique), mais arme dangereuse du fait de son haut pouvoir ulcérigène, responsable de reprises évolutives d'ulcères aboutissant à de graves complications.

4. — C'est dire que l'ulcère gastro-duodénal est une contre indication formelle à l'emploi des corticoïdes.

5. — Dans ce travail, nous avons également envisagé le problème de la coexistence fréquente de la cirrhose alcoolique avec un diabète sucré. Après avoir essayé de donner une notion de fréquence à cette association et de rechercher une relation pathogénique entre les deux affections, nous avons conclu qu'en aucun cas la delta-cortisone ne pouvait être contre-indiquée de façon absolue et systématique dans le traitement d'une cirrhose associée à un diabète. La surveillance soigneuse du malade permettra le plus souvent de passer outre au danger diabétogène du dérivé hormonal, et de faire bénéficier les malades d'une thérapeutique irremplaçable.

Vu : *Le Président,*
DARNAUD.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

Vu et Permis d'Imprimer :
Toulouse, le 5 février 1964.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aimée (A.P.). — Le diabète sucré déclanché par la corticothérapie chez l'enfant. *Thèse Paris*, 1962, n° 1022, 38 pages dactylographiées.
2. *Assises de Médecine.* — L'usage rationnel et les abus des thérapeutiques modernes : La corticothérapie. 19-4, 161-165, sept. 1961.
3. Bastiénie (P.). — Corticosurrénales et diabète humain : relations entre diabète stéroïdien et diabète maigre. Masson, 1956, 314-419.
4. Battesti (P.). — Le traitement des cirrhoses. *Sud Méd. Chir.*, 2477, 9782-9787, 28 février 1962.
5. Bauer (H.). — Fælle von diabetes mellitus mit leber zirrhose. *Munchener Mediz Wochen*, 95-24, 674-675, 1953.
6. Bernier (J.J.), Terris (G.). — Le tractus gastro-intestinal au cours de l'alcoolisme. *Rev. de méd.*, 9, 261-268, avril 1962.
7. Boland (E.W.). — Prednisone and prednisonotherapy in rhumatoïd arthrisis. *J.A.M.A.*, 160-8, 613-621, 1956.
8. Bollet (A.), Black (R.L.), Bunim (J.L.). — Mayor undisirable side effects resulting from predinsolone and prednisone. *J.A.M.A.*, 158, 453, 1955.
9. Bonfils (S.), Hardouin (J.P.), Rossi (G.), Richir (Cl.), Lambling (A.). — Les ulcérations gastriques provoquées chez le rat blanc par la cortisone et la delta-cortisone. *Arch. mal. app. digestif*, 46, 385-398, 1957.
10. Boquiem (Y.). — Accidents digestifs survenant au cours des cirrhoses traitées par la delta-cortisone. *R.M.F.*, 139-147, mars 1958.
11. Boulet (P.), Mirouze (J.), Barjon (P.). — Indications de la delta-cortisone dans le traitement des cirrhoses. *Rev. Int. d'Hép.*, 7, 3, 273-286, 1957.
12. Brette (R.). — Avantages et inconvénients des nouveaux diurétiques utilisés dans le traitement des cirrhoses œdémateuses. *Rev. Lyon Méd.*, 12, 10-12, n° spécial, mai 1963.
13. Brette (R.), Grandmottet (P.). — La corticothérapie dans les affections du tube digestif et des glandes annexes. *J. de Méd. de Lyon*, 635-641, 20 juillet 1959.
14. Cachera (R.), Darnis (F.). — Actions des corticoïdes sur les cirrhoses ascitiques. *Sem. Hôp. Paris*, 28, 1085-1090, 1952.
15. Cachin (M.). — Les indications de la corticothérapie en

pathologie digestive. *Rev. du Prat.*, 10, 29, 3181-3186, 1960.

16. Cachin (M.). — Corticothérapie et maladies hépatiques. *Sem. des Hôp.*, 6, 383-386, 30 janvier 1961.
17. Cachin (M.), Pergola (F.), Gélin (G.). — Les ulcères gastro-duodénaux au cours des cirrhoses. *Concours Médical*, 3855-3862, 15 sept. 1956.
18. Cachin (M.), Pergola (F.), Levillain (R.), Leduc (R.). — Delta-cortisone et cirrhoses ascitiques : étude clinique et histologique ; incidents thérapeutiques. *Sem. Hôp. Paris : Thérapeutique*, 4, 407-413, 1958.
19. Cachin (M.), Pergola (F.), Levillain (F.), Slama (P.). — Delta-cortisone et ulcérations gastriques. *Bull. et mém. de Soc. Méd. Hôp. Paris*, 73, 100-108, 1957.
20. Cachin (M.), Pergola (F.), Potet (P.), Slama (P.), Levillain (R.). — Le traitement des cirrhoses alcooliques par la delta-cortisone. *Arch. Mal. App. digestif*, 46, 6, 513-529, juin 1957.
21. Caïn (A.), Cattan (F.). — Les hémorragies gastriques et intestinales au cours des affections hépatospléniques. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 30, 1957.
22. Canivet (J.). — Les diabètes surrénaliens. *Rev. du Méd.*, 21, 675-680, août 1962.
23. Carnis (F.), Dubrisay (J.). — Aspects cliniques et thérapeutiques actuels des cirrhoses du foie. *Concours médical*, 51, 6583-6594, 23 déc. 1961.
24. Caroli (J.). — Escarres gastro-duodénales multiples chez deux malades traités par le cortancyl : discussion. *Arch. mal. app. digestif*, 46, 3, 188-189, 1957.
25. Caroli (J.), Estève (J.), Bertrand (J.). — Le diabète guéri par la cirrhose de Laennec. *Arch. Mal. App. Digestif* 41, 78, 790-791, juillet-août 1952.
26. Caroli (J.), Paraf (A.), Ulcères gastro-duodénaux au cours des maladies du foie, des voies biliaires et de la rate. *Arch. Mal. App. Digestif*, 42, 1227-1234, 1953.
27. Catelier (Cl.). — Les cirrhoses ascitiques : considérations diagnostic et thérapeutiques. *Laval Médical*, 31, 3, 331-334, mars 1961.
28. Cattan (R.). — Diagnostic et traitement des ascites cirrhotiques. *Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris*, 3, 191-198, mars 1962.
29. Cattan (R.), Caroli (J.). — Possibilités et limites de la médication diurétique dans les cirrhoses du foie avec ascite et œdèmes. *Presse Médicale*, 70, 7, 337-338, février 1962.
30. Cattan (R.), Vesin (P.). — Traitement des cirrhoses ascitiques par la delta-cortisone. *Rev. du Prat.*, 7, 39, 3671-3678, 1957.
31. Cattan (R.), Vesin (P.). — Etat actuel du traitement des cirrhoses ascitiques par la delta-cortisone. *Sem. Hôp. Paris*, 33, 76-79, 1957.

32. Cattan (R.), Vesin (P.). — Colloque sur les cirrhoses ascitiques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 ; 30 ; 31 ; 1146, 1955.
33. Chabrol (E.), Fallot (P.). — Frontières hépatiques du diabète. *Bull. Assoc. et Phys. du Foie et Nutrition*, 6, 15, 40, 1948.
34. Cinti (G.), Luigi Cipriani (P.L.). — Biometrica i citocitologia delle isole pancréatiche in corso di cirrhosi epatica morgagnana. *Arch. « De Vecchi » : Anat. Patol.*, 17, 1, 746-748, 1955.
35. Clarke (J.S.). — Influence of the livrer upon gastric secretion. *Am. J. of Medicine*, 29, 5, 740-747, nov. 1960.
36. Cohen (M.). — Les nouveaux traitements des cirrhoses ascitiques. *Nouv. Thérap.*, 5, 12-13, mai 1961.
37. Colloque sur l'ACTH et la cortisone dans les maladies du foie, 1954. *Rev. Méd. Chir. Mal. du Foie*, 4, 37, 1954.
38. Conte (M.), Conte-Marti (Mme), Ritelhueber (J.). — Escarres gastro-duodénales multiples chez deux malades traités par la delta-cortisone. *Arch. Mal. App. Digestif*, 46, 182-188, 1957.
39. Conte (M.), Fouet (P.). — Corticothérapie et pathologie hépatique. *Maroc Médical*, 440, 63-66, janvier 1962.
40. Conte (M.), Fouet (P.), Rambaud (J.C.). — La corticothérapie des ascites chroniques (à propos d'une série de 100 malades suivis deux ans au moins). *Presse Médicale*, 70, 48, 2253-2254, 10 nov. 1962.
41. Creutzfeldt (W.), Kuhn (H.A.). — Die thérapie der liberzirrhose mit glukocorticoïden. *Dtsch. Med. Wschr.*, 84, 455-461, 1959.
42. Dagradi (A.), Sanders (A.P.). — The sources of upper gastro-intestinals bleeing in liver cirrhosis. *Ann. int. med.*, 42, 852-855, 1955.
43. Darnaud (Ch.), Ferret (P.), Denard (Y.). — L'état fonctionnel et histologique du foie au cours du diabète par encombrement hépatique. *Arch. Mal. App. Digestif* 42, 12, 1360-1368, 1953.
44. Darnaud (Ch.), Denard (Y.), Moreau (G.), Voisin (R.), Delmas (J.). — Perturbations de l'équilibre glycémique au cours des pancréatites chroniques. *R.M.F.*, 36, 565-576, nov. 1955.
45. Darnis (F.), Lubetzki (J.). — Les troubles du métabolisme hydrique et électrolytique dans les maladies du foie. *Rev. Franç. Etu. Clin. et Biol.*, 1, 681-685, 1956.
46. Debray (Ch.), Hardouin (J.P.), Laumonier (R.). — Les ulcères gastro-duodénaux de la delta-corticothérapie : à propos de 50 observations. *Sem. Hôp. Paris*, 32, 3616-3626, 1956.
47. De Gènes (L.), Mathieu de Fossey (B.), Moreau (L.). — La delta-cortisone dans le traitement des cirrhoses ascitiques. *Presse Médicale*, 65, 709-712, 1957.

48. Deneux (J.J.). — Hémorragies digestives aiguës. *Arch. Mal. App. Digestif*, 7 *bis* et 8 *bis*, 53-57, 1959.
49. Dupuy (F.), Bengualid (J.). — Les ulcères de la corticothérapie appartiennent-ils à la maladie de Cruveilhier. *Rev. du Prat.*, 13, 963-967, 1963.
50. Dupuy (R.), Bengualid (J.). — Particularités cliniques et évolutives des ulcères de la corticothérapie. *Monde Médical*, 1025, 717-726, sept.-oct., 1963.
51. Dupuy (R.), Vallin (J.), Dessertennes, Giraud (P.). — Glycosurie au cours du traitement par la delta-cortisone des hépatites et des cirrhoses. *Arch. Mal. App. Digestif*, 46, 192-195, 1957.
52. Fabre (R.). — Le risque thérapeutique: accidents dus à la cortisone, aux corticoïdes, à l'A.C.T.H. *Presse Médicale*, 71, 6, 283-286, février 1962.
53. Faure (H.), Baquet (R.). — Les troubles de la glyco-régulation au cours des hépatites et des cirrhoses traitées par la delta-cortisone. *Maroc Médical*, 39, 425, 1006-1011, 1960.
54. Ferner (H.). — The A and B cells of the pancreatic islets as sources of the antagonist hormones glucagon and insulin ; The shift of the A B relation in diabetes millitus. *Am. J. Dig. dis.*, 20, 10, 301-306, 1953.
55. Fiessinger (N.), Albeaux Fernet (M.). — Les cirrhoses. *Traité de Médecine*. Masson, éd., Tome 8, 1948.
56. Fiessinger (N.). — *Clinique et investigations*. Masson, éd., Paris, 1956.
57. Fraisse (H.), Mollier (J.). — Hémorragies digestives des cirrhoses alcooliques (les lésions de l'estomac et de l'œsophage). A propos d'une statistique de 50 cas, dont 14 anatomo-cliniques. *Arch. Mal. App. Digestif*, 49, 10, 1352-1358, octobre 1960.
58. Fraisse (H.), Plan, Brondel (H.). — Actions de la delta-cortisone dans les cirrhoses ascitiques. *J. Méd. Lyon*, 893, 255-280, 1957.
59. Gadrat (J.), Quercy (J.). — Perforations gastriques mortelles chez un cirrhotique au 5e jour d'un traitement par la delta-cortisone. *Arch. Mal. App. Digestif*, 47, 378-381, 1958.
60. Gilbert (A.), Lerebouillet (P.). — Le pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire. *J.M.F.*, 1, 351-359, 1907.
61. Giraud (P.). — Contribution à l'étude des perturbations du métabolisme hydrocarboné par les stéroïdes : les perturbations observées par la delta-cortisone. *Thèse* Paris, 1956, n° 1118.
62. Gomez Fernandez. — Associacion de cirrosis hepatica con ulcera del duono. *Revista Clinica Espagnola*, 37, 4, 31 mai 1950.
63. Grandmaison, Deschamps (J.), Guéguen (J.Y.). — Notre expérience du traitement des cirrhoses alcooliques par

la métacortandracine. *J. Méd. Lyon,* 897, 457-467, 1957.
64. Gray (S.J.), Benson (J.A.), Spiro (H.M.), Runfenstein (R.W.). — Effects of A.C.T.H. and cortisone upon the stomach. *Gastroenteloroly,* 19, 658-663, 1951.
65. Guichard (R.), Reyss. — Ulcère gastro-duodénal et alcoolisme. *Rev. Lyon Méd.,* 3, 59, 461-463, 1954.
66. Harwald (B.), Madsen (S.). — Long term treatment of cirrhosis of the liver with prednisone. *Acta Med. Scand.,* 169, 4, 381-387, avril 1961.
67. Hauser (G.). — In Henke (F.) et Lubarsch (O.). — Handbuch des speziellent Patholooggischen anatomie und histologie. *J. Springer,* 567-572, Berlin, 1926.
68. Ed (R.). — Diabètes and portal cirrhosis. *Acta Med. Scand.,* 162, 189-195, 1958.
69. Hillemand (P.). — Accidents digestifs dus aux corticoïdes, *Rev. du Prat.* 10, 29, 3151-3156, 1960.
70. Hirschowitz (B.I.), Streefen (T.H.), Pollard (H.M.), Boldt (H.A.). — Role of gastric secretions in activation of peptic ulcers by A.C.T.H. *J.A.M.A.,* 158, 27-32, 1955.
71. Janowitz (H.D.), Weinstein (V.A.), Shaer (R.G.). — The effects of cortisone on the healing of gastric ulcer on experimental study. *Gastroenterology* n° 1, Vol. 34, 11-20, 1958.
72. Labram (Cl.). — Les médications ulcérogéniques. *Concours Médical,* 10, 1525-1529, mars 1963.
73. Lambling (A.), Cachin (M.), Conte (M.), Bonfils (S.). — Les lésions gastriques provoquées par les dérivés cortisoniques. *Presse Médicale,* 65, 1695-1698, 1957.
74. Le Berre (G.). — Des rapports du diabète et de la cirrhose alcoolique : essai nosographique. *Thèse Lyon,* 1955, n° 254, 84 pages.
75. Letulle. — Traité d'anatomie pathologique, 1931.
76. Levrat (M.), Brette (P.), Riffat, Beau (Mme). — Premiers résultats du traitement des cirrhoses ascitiques par la delta-cortisone. *Arch. Mal. App. Digestif,* 46, 3, 214-216, mars 1957.
77. Levrat (M.), Brette (P.), Grandmottet (P.). — Le traitement des cirrhoses alcooliques avec ascite. *Arch. Mal. App. Digestif,* 48, 11, 1265-1288, novembre 1959.
78. Levrat (M.), Lambert (R.). — Les accidents et contre-indications de la delta-cortisone. *Rev. Lyon. Méd.,* 8, 813-824, 1958.
79. Levrat (M.). Lambert (P.). — Ulcères médicamenteux chez le rat : la cortisone. *Gastroenterology,* 91, 182-198, 1959.
80. Levrat (M.), Lambert (P.). — Hémorragies digestives aiguës d'origine médicamenteuse : journées franç. de Gastro Entérologie. *Arch. Mal. App. Digestif,* 48, N° 7 et 8, 323-336, août 1959.
81. Levrat (M.), Lambert (P.), Martin (F.). — Les hémor-

ragies des ulcères gastro-duodénaux : considérations étiologiques à propos d'une statistique de 500 observations. *Arch. Mal. App. Digestif,* 50, 9, 865-876, sept. 1961.

82. Levrat (M.), Pasquier (Mme J.), Pasquier (J.). — De l'influence de l'alcoolisme sur l'évolution des ulcus gastro-duodénaux. Soc. Nat. Franç. de Gastro., 9 mars 1958. *Arch. Mal. App. Digestif,* 47, 5, 575-581, 1958.
83. Lévy (A.). — Cirrhose atrophique de Laennec latente, découverte au cours d'une gastrectomie pour ulcère duodénal. *Arch. Mal. App. Digestif,* 44, 484-488, 1955.
84. Lipp (W.F.), Lipsitz (M.D.). — The clinical significance of the co-existence of peptic ulcer and portal cirrhosis with special reference to the problem of massive hemorrage. *Gastroenterology,* 42, 181-189, 1952.
85. Luetscher (J.A.), Johnson (B.B.). — Observation on the sodium retaining corticoïd (aldostérone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and œdema. *J. Clin. Invest.,* 33, 1141-1145, 1954.
86. Martin (J.F.), Planchu (M.), Girard (M.), Fayolle (J.). — Revue Clinique et Anatomique de la cirrhose alcoolique du foie (à propos de 160 observations). *Rev. Int. d'Hép.,* 7, 2, 136-166, 1957.
87. Martinez-Diaz (J.), Albarracin-Lopez (A.). — Cirrhose du foie et diabète sucré. *Biol. Inst. Patol. Med.,* 2, 2, 64-66, 1956.
88 Mériel (P.), Darnaud (Ch.), Ferret (P.), Denard (Y.), Moreau (G.). — Aspects histologiques du foie au cours de certains diabètes endocriniens. *Arch. Mal. App. Digestif,* 43, 2, 186-194, 1954.
89. Miniconi (P.). — L'hyper-aldostéronisme secondaire des cirrhoses ascitogènes : conséquences thérapeutiques. *Sem. des Hôp.,* 40, 41, 2325-2327, juillet 1962.
90. Mirouze (J.). — Le diabète stéroïdien. *Sem. Hôp. Paris,* 27, 86, 3430-3438, nov. 1951.
91. Mirouze (J.). — Cirrhose hépatique et diabète sucré (hémochromatose exceptée) : aspects cliniques et histologiques. *Rev. Int. d'Hép.,* 4, 91-95, 1951.
92. Muller (J.). — Les accidents de la corticothérapie. *Presse Médicale,* 71, 49, 2253-2255, nov. 1963.
93. Mot (J.C.). — Diabète sucré des cirrhoses de l'adulte (hémochromatose exceptée). *Thèse Paris,* 1961, n° 159, 70 pages dactylographiées.
94. Moretti (G.), Geyer (A.), Ducloux (M.). — Le pancréas dans les cirrhoses alcooliques. *Presse Médicale,* 64, 17, 376-379, février 1956.
95. Munoz-Montecavary (G.). — Curent treatment of hepatic coma. *Sem. Therap.,* 6, 566-567, juillet 1962.
96. Nigay (P.). — Diabète sucré et cirrhose du foie. *Thèse Paris,* 1929.
97. Pagliardi (E.). — Regressione di diabète insulare durante ascite par ciriosi epatica. *Min. Gastro.,* 3, 12-14, 1957.

98. Pagniez (C.). — Les cirrhoses : description clinique des cirrhoses : Traitement des cirrhoses. *Feuil. Prat.*, 208, novembre 1961.
99. Paraf (A.). — La gastrite et l'ulcère de la corticothérapie. *Rev. de Méd.*, 14, 667-672, octobre 1963.
100. Paugam (P.). — Usage rationnel et abus de corticoïdes. *Ouest-Médical*, 15, 1 : 30-32, janvier 1962.
101. Pirlo (F.). — Corticosini e funzionalita gastrica. *Rass. Ital. Gastro.*, 4, 7, 429-436, juillet 1958.
102. Pollard (M.), Grarie (W.A. Jr), Sisson. — Extra hepatic complications associated with cirrhosis of the liver. *J.A.M.A.*, 169, 4, 318-320, janvier 1959.
103. Potet (F.). — Etude anatomo-pathologique des lésions ulcéreuses gastro-duodénales chez le cirrhotique. *Mém. d'Ana. Path. : Faculté de Médecine de Paris*, 1959.
104. Potet (F.), Conte-Marti (Mme), Conte (M.), Lambling (A.). Les lésions ulcéreuses gastriques au cours des cirrhoses (ulcère chronique type Cruveilhier et ulcérations gastriques aiguës), en dehors de tout traitement cortisonique. *Arch. Mal. App. Digestif*, 50, 1038-1049, 1961.
105. Rambeaud (J.C.). — Traitement des cirrhoses alcooliques décompensées (en dehors des complications aiguës). *Méd. Coll.*, 27-33, janvier 1961.
106. Ravault (P.), Lambert (R.), Bournat (C.). — Les exulcérations gastro-duodénales hémorragiques multiples des cirrhotiques traités par la delta-cortisone. *Rev. Lyon. de Méd.*, 7, 24, 1177-1184, décembre 1958.
107. Sakka (B.). — Perforations digestives et péritonites sous traitement hormonal à l'A.C.T.H. et la cortisone. *Thèse Paris*, 1954, n° 709, 175 pages.
108. Schrub (J.), Fournier (C.), Desseauve (J.). — Une expérience de traitement par la delta-cortisone des cirrhoses ascitiques. *Rev. Méd. Normande*, n° 16, 411-413, 1959.
109. Seiffert (G.). — Huber pankreas veræenderungen bei lebercirrhose und chronischer blutstauring. *Dtsch. Z. Verdgs: U. Stoffwechselkr.* 11, 5, 230-246, 1959.
110. Siguier (F.), Betourne (Cl.), Slama (R.). — Les grands accidents digestifs de l'hormonothérapie surrénale. *Acta Gastro Belg.*, 21, 596-604, 1958.
111. Siguier (F.), Slama (R.). — Les complications digestives des traitements stéroïdiens. *France Médicale*, 7, 299-304, août-sept. 1959.
112. Smythe (G.A.). — Activation of peptic ulcer during pituitary adrenocorticotrophic hormon therapy. *J.A.M.A.*, 145, 474-476, 1951.
113. Swisher, Baker (W.), Bennet. — Ulcer from Cruveilhier in cirrhosis from Laennec. *Am. J. of Dig. Diseases*, 22, 291-295, 1955.
114. Traissac (F.J.), Doutre (L.P.), Béraud (Cl.), Bernard (A.). Les hémorragies ulcéreuses au cours des cirrhoses : à

propos de 3 récentes observations. *Arch. mal. app. dig.* 49, 10, 1376-1378. Octobre 1960.

115. Traissac (F.J.), Portalier. — Cirrhoses traitées par la delta-cortisone : diabète cortisonique sévère. *Arch. Mal. App. Dig.*, 47, 397-402, 1958.
116. Vachon (M.). — Place de la delta-cortisone dans le traitement de la cirrhose alcoolique. *Rev. Lyon. Méd.*, 7, 12, 441-447, juin 1958.
117. Vachon (M.). — Le traitement diurétique actuel des cirrhoses ascitiques. *Rev. Lyo. Méd.*, 47, 1143-1147, novembre 1962.
118. Vachon (M.), Lambert (R.), Alex (R.), Bel (A.). — Effet diurétique de la delta-cortisone dans les cirrhoses ascitiques. *Arch. Mal. App. Dig.*, 46, 211-213, 1957.
119. Vanier (J.). — Ulcères gastro-duodénaux et troubles hépato-biliaires. *Arch. Mal. App. Dig.*, 39, 325-329, 1950.
120. Vesin (P.). — Accidents digestifs de la delta-cortisone. *Concours Médical*, 79, 1148-1950, 1957.
121. Vesin (P.). — Le traitement des cirrhoses ascitiques éthyliques par la delta-cortisone : étude clinique et biologique. *Arch. Mal. App. Dig.*, 48, 1497-1529, 1959.
122. Vesin (P.), Cattan (R.). — Le traitement des œdèmes cirrhotiques. *Vie Médicale*, 12, 1767-1771, déc. 1962.
123. Vesin (P.), Jacquier (Cl.), Baulieu (E.E.), Cattan (R.). — Hyperaldostéronisme et œdèmes cirrhotiques : action de la delta-cortisone. *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. Paris*, 73, 14 et 15, 383-397, 1957.
124. Vignon (G.), Durant (J.), Pansu (Mme D.), Bothier (F.). — Accidents et contre-indications de la corticothérapie. *Journ. Méd. Lyon*, 619-624, juin 1959.
125. Wangensteen (O.H.). — The ulcus problem. *Canada Med. Ass. J.* 53, 309-320, 1945.
126. Wells (R.). — Prednisolone and testoterone propionate in cirrhosis of the liver ; *The Lancet*, Vol. 2, 7166, 1416-1419, décembre 1960.